

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA



TESIS DOCTORAL

**Metales de transición como reactivos en el ensamblaje de estructuras complejas
basadas en productos naturales**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA
PRESENTADA POR**

María Asenjo Esteban

Directores

María del Carmen de la Torre Egidio
Miguel Ángel Sierra Rodríguez
Pedro Ramírez López

Madrid, 2015

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

Departamento de Química Orgánica I

Grupo de Química Bio-Organometálica



**METALES DE TRANSICIÓN COMO REACTIVOS EN EL
ENSAMBLAJE DE ESTRUCTURAS COMPLEJAS BASADAS
EN PRODUCTOS NATURALES**

TESIS DOCTORAL

María Asenjo Esteban

Madrid, 2015



**METALES DE TRANSICIÓN COMO REACTIVOS EN EL
ENSAMBLAJE DE ESTRUCTURAS COMPLEJAS BASADAS
EN PRODUCTOS NATURALES**

Directores:

Dra. María del Carmen de la Torre Egido

Dr. Miguel Ángel Sierra Rodríguez

Dr. Pedro Ramírez López

Memoria que para optar al grado de

DOCTORA EN CIENCIAS QUÍMICAS

presenta

María Asenjo Esteban

MADRID, 2015

Dña. María del Carmen de la Torre Egido, Investigadora Científica del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, **D. Miguel Ángel Sierra Rodríguez**, Catedrático de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Complutense de Madrid y **D. Pedro Ramírez López**, contratado a cargo de proyecto del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Sevilla.

CERTIFICAN:

Que la presente Memoria titulada **“METALES DE TRANSICIÓN COMO REACTIVOS EN EL ENSAMBLAJE DE ESTRUCTURAS COMPLEJAS BASADAS EN PRODUCTOS NATURALES”**, se ha realizado bajo su dirección en el Departamento de Síntesis, Estructura y Propiedades de Compuestos Orgánicos del Instituto de Química Orgánica General del Consejo Superior de Investigaciones Científicas y en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Complutense de Madrid, por la Licenciada en Ciencias Químicas **María Asenjo Esteban**, y autorizan su presentación para ser calificada como Tesis Doctoral.

Fdo. Dra. M^a del Carmen de la Torre

Fdo. Dr. Miguel Ángel Sierra

Fdo. Dr. Pedro Ramírez López

El trabajo recogido en esta Memoria se ha realizado en el Departamento de Síntesis, Estructura y Propiedades de Compuestos Orgánicos del Instituto de Química Orgánica General del Consejo Superior de Investigaciones Científicas y en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Complutense de Madrid. La financiación que ha permitido llevarlo a cabo procede del Ministerio de Ciencia e Innovación (CTQ2007-67730-C02-01), (CTQ2010-20714-C02-01), MEC-Consolider-ORFEO (CONSOLIDER-INGENIO-2010-CDS2007-00006) y de la Comunidad Autónoma de Madrid (S2009/PPQ-1634-AVANCAT). Asimismo agradezco al Consejo Superior de Investigaciones Científicas por la concesión de una Beca JAE-Pre.



Al recuerdo de mi padre que estará siempre presente

A mi madre y a mi hermano Daniel

A Óscar

Esta Tesis no hubiera sido posible sin la colaboración, ayuda y comprensión de muchas personas. Mi más sincero agradecimiento para:

En primer lugar a mis directores, M^a Carmen de la Torre y Miguel Ángel Sierra, por darme la oportunidad de formar parte de su grupo y hacer posible este trabajo. Ambos han jugado un papel fundamental no sólo en la realización de esta Tesis sino también en mi formación como investigadora. Además les agradezco todo el tiempo invertido en lo personal, siempre apoyándome en momentos difíciles y escuchándome cada vez que fue necesario. Al Dr. Pedro Ramírez por ayudarme y enseñarme a desenvolverse en un laboratorio.

Los Dres. Mar Gómez Gallego, Luis Casarrubios, Santiago Romano e Israel Fernández, del Departamento de Química Orgánica I de la UCM, por su interés en el desarrollo de esta Tesis.

Los Dres. Cristóbal López, Ana María Gómez y Clara Uriel por su apoyo en el día a día.

Agradezco al Instituto de Química Orgánica General del CSIC y al Departamento de Química Orgánica I de la UCM por haber facilitado el espacio físico y los medios para la realización de este trabajo.

Al Dr. José Gimeno Heredia, que me acogió durante un mes y medio en su grupo de investigación del Departamento de Química Inorgánica de la Universidad de Oviedo. Mi gratitud por ayudarme y por darme la oportunidad de aprender tantas cosas nuevas. A toda la gente del laboratorio, en especial a Javier por enseñarme a trabajar en un laboratorio de química inorgánica.

Al CSIC por concederme una beca predoctoral (JAE-Pre) sin la cual este trabajo no hubiera podido llevarse a cabo.

A todos mis compañeros del Departamento de Química Bio-Orgánica del CSIC, Marina, Silvia, Mayca, Mayra, Sandra, Aitor, Dani, Adriano, Sara C., Sara S., Albano y muy especialmente a Juan, un gran amigo, con el que he compartido alegrías, disgustos e infinidad de conversaciones. Todos ellos han contribuido activamente en la realización de esta tesis. Nos hemos dado ánimos por el camino y de esta forma se ha hecho mucho más llevadero.

A mis compañeros del laboratorio del CSIC. A Héctor por su ayuda al comienzo de esta tesis. A Laura y Virginia por su colaboración en algunas partes del trabajo experimental. A mi compañera y amiga, María F., mil gracias por haberme hecho la vida mucho más fácil y divertida durante estos años. Ánimo que ya no te queda nada. Gracias de corazón.

A los compañeros del laboratorio de la UCM. A Rosa, Dani, Marta, María, Bea, Mamen, Jaime, Sandra, Alicia, Gong, Elena, Marta V. y Alberto por su apoyo en la realización de este trabajo. En especial a Carol, por compartir esos momentos que tú y yo solo sabemos en el CSIC. Gracias por estar ahí.

Al servicio de RMN y Espectrometría de Masas. En especial al Dr. Jesús E. Quintanilla por su ayuda en todos estos años.

A mis compañeros del Máster, Zulay, Nacho, Pili, Ángel, Pedro, Diego y Richard por los momentos vividos.

Mis amigas. Noe, Ruth, Leny, Dolo, Sonia y Elena que siempre han tenido una palabra de ánimo. Gracias chicas.

A todos los mis compañeros y amigos de Hoope. Me habéis hecho ser mejor persona, valorar lo que tenemos y luchar por lo que queremos. Os quiero.

A mis chicos del fútbol. Por demostrar que con trabajo y esfuerzo todo el posible.

A mi familia, a mis padres por apoyarme en todas la decisiones que he tomado a lo largo de la vida, hayan sido buenas o malas, y especialmente por enseñarme a luchar por lo que quiero y a terminar lo que he empezado. A mi hermano, por su cariño, apoyo y comprensión en todo momento. Sin ellos nunca habría terminado esta Tesis Doctoral.

A Yoli y Salva por su apoyo incondicional a lo largo de estos años. A Agustín y Pepita por su cariño. Gracias por formar parte de mi vida.

Por último, a Óscar por estar siempre a mi lado, en los buenos y malos momentos, animándome siempre a continuar. Gracias por hacerme feliz.

Los resultados obtenidos en este trabajo han dado lugar hasta el momento a las siguientes publicaciones:

- **“A Straightforward Synthesis of Tetrameric Estrone-Based Macrocycles.”** Pedro Ramírez-López, María C. de la Torre, Hector E. Montenegro, María Asenjo, Miguel A. Sierra. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3555.
- **“Two Versatile and Parallel Approaches to Highly Symmetrical Open and Closed Natural Product-Based Structures.”** Héctor E. Montenegro, Pedro Ramírez-López, María C. de la Torre, María Asenjo, Miguel A. Sierra. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3798.
- **“A new family of “clicked” estradiol-based low-molecular-weight gelators having highly symmetry-dependent gelation ability.”** Pedro Ramírez-López, María C. de la Torre, María Asenjo, Julio Ramírez-Castellanos, José M. González-Calbet, Alejandra Rodríguez-Gimeno, Carmen Ramírez de Arellano, Miguel A. Sierra. *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 10281.
- **“The Reversible Nicholas Reaction in the Synthesis of Highly Symmetric Natural-Product-Based Macrocycles.”** María C. de la Torre, María Asenjo, Pedro Ramírez-López, Miguel A. Sierra. *Eur. J. Org. Chem.*, **2015**, 1054.

Abreviaturas y acrónimos

A	Aceptor
AcO	Acetato
AcOEt	Acetato de etilo
Ar	Aromático
ATR	Espectroscopía de Reflexión Total Atenuada
BnOH	Alcohol bencílico
ⁿ Bu	<i>n</i> -Butilo
^t Bu	<i>terc</i> -Butilo
Bu ₂ BOTf	<i>n</i> -butilboril trifluorometanosulfonato
BuLi	Butil Litio
^t BuLi	<i>terc</i> -Butil Litio
c	Concentración (g/100 cm ³)
ccf	Cromatografía en capa fina
CAACu	Cicloadición de azidas y alquinos catalizada por cobre
CAN	Nitrato de cerio (IV) y amonio: (NH ₄) ₂ [Ce(NO ₃) ₆]
CGC	Concentración crítica de gelificación
d	Doblete
D	Dador
dba	Dibencilidenacetona
DBU	1,8-diazabicyclo [5,4,0]undec-7-eno
DCM	Diclorometano
dd	Doble doblete
ddd	Doble doblete de dobletes
ddt	Doble doblete de tripletes
DIBAL-H	Hidruro de diisobutilaluminio
DIPEA	N,N-diisopropiletilamina

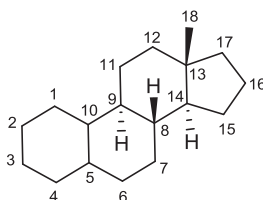
DMA	Dimetilamina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DOS	Síntesis Orientada a la Diversidad
dt	Doblete de tripletes
EDS	Espectroscopía de Energía Dispersiva de Rayos X
Equiv.	Equivalentes
ESI	Ionización por electrospray
Esp	Espaciador
Est	Esteroides
Et	Etilo
Et ₂ O	Diétil éter
EtOH	Etanol
Fc	Ferroceno
FFT	Transformada de Fourier
G	Gel formado a temperatura ambiente
GO	Gel opaco
GP	Gel parcial
HRMS	Espectroscopía de Masas de Alta Resolución
HRTEM	Microscopía electrónica de transición de alta resolución
IE	Impacto electrónico
IFFT	Transformada de Fourier Inversa
IR	Infrarrojo
LiHMDS	Hexametildisilazida de litio
LMWGs	Geles de bajo peso molecular
m	Multiplete
MALDI	Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization
MALDI-TOF	Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization – Time of Flight

Me	Metilo
MeCN	Acetonitrilo
MeOH	Metanol
MiB	Reacción multicomponente utilizando sustratos bifuncionales
min.	minutos
<i>m/z</i>	Relación masa carga
NEt ₃	Trietilamina
NMO	N-Óxido-N-metilmorfolina
NMP	N-metil-2-pirrolidona
N.O.E.	Efecto Nuclear Overhauser
Nu	Nucleófilo
P	Precipitado
PDC	Dicromato de piridinio
P.f.	Punto de fusión
Ph	Fenilo
PPh ₃	Trifenilfosfina
ppm	Partes por millón
ⁱ Pr	Isopropilo
Pro	Prolina
py	Piridina
q	Cuadruplete
qd	cuadruplete de dobletes
RCM	Metátesis con cierre de anillo
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
s	Singlete
S	Disolución
SAED	Difracción de electrones de área seleccionada
S _E Ar	Sustitución Electrónica Aromática

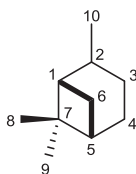
SEM	Microscopía electrónica de barrido
t	Triplete
t.a.	Temperatura ambiente
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TBDMSCI	Cloruro de <i>terc</i> -butildimetilsililo
TBSCI	Cloruro de <i>terc</i> -butildimetilsililo
td	Triplete de dobles
TEM	Microscopía electrónica de transición
Tg	Temperatura de transición sol-gel
THF	Tetrahidrofurano
TMANO	N-Óxido de trietilamina
TMEDA	N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina
TMS	Trimetilsililo
TMSOTf	Triflato de trimetilsililo
Tp	Terpeno
Tyr	Tirosina
Ugi-4CR	Reacción de Ugi de cuatro componentes
Val	Valina
XRD	Difracción de Rayos X

**Numeración de los compuestos más
representativos de esta Memoria**

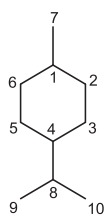
- Los esteroides recogidos en esta Memoria se han numerado como derivados de estrano:



- Los esqueletos de (1*R*)-(-)-mirtenal se han numerado como derivados de pinano:



- Los esqueletos de (*R*)-(-)-carvona se han numerado como derivados de *p*-mentano:



- **Macrociclos de productos naturales.** Para mayor claridad, cada uno de los productos naturales que integran el macrociclo se han numerado por separado. En el texto, los

fragmentos procedentes de esteroides o terpenos se han señalado con los subíndices “Est” y “Tp”, respectivamente. En el caso de los macrociclos generados mediante reacción de Nicholas, el subíndice “Nu” denota aquellos compuestos que actúan como nucleófilos. Finalmente, los espaciadores se indican con el subíndice “Esp”.

Índice

Abreviaturas y acrónimos	xvii
--------------------------	------

Numeración de los compuestos más representativos de esta Memoria	xxi
--	-----

CAPÍTULO I ANTECEDENTES GENERALES

I.1. Introducción y objetivos	3
-------------------------------	---

I.2. Compuestos macrocíclicos	9
-------------------------------	---

I.3. Síntesis de compuestos macrocíclicos	11
---	----

I.4 Macrociclos derivados de esteroides	22
---	----

Referencias	27
-------------	----

CAPÍTULO II SÍNTESIS DE MACROCICLOS BASADOS EN ESTRONA MEDIANTE PROCESOS CATALIZADOS POR COBRE

II.1 Introducción	33
-------------------	----

II.1.1 Acoplamiento oxidativo de alquinos promovido por “Cu”	33
--	----

II.1.2 Cicloadición de alquinos y azidas catalizada por Cu (CAACu)	43
II.2 Discusión de resultados	57
II.2.1 Síntesis de macrociclos derivados de estrona	57
II.2.1.1 Síntesis de las semicavidades II.45	58
II.2.1.2 Síntesis de los macrociclos II.46 <i>vía</i> acoplamiento oxidativo de alquinos	63
II.2.1.3 Síntesis de los macrociclos II.47 <i>vía</i> CAACu	68
II.2.1.4 Síntesis de cavidades moleculares 3D basadas en estrona	72
II.3 Conclusiones	82
II.4 Parte experimental	84
II.4.1 Procedimiento general para la síntesis de azidas II.50 y II.53	84
II.4.2 Síntesis de la 3- <i>O</i> -Propargilestrona II.49	90
II.4.3 Síntesis del compuesto II.44	91

II.4.4 Procedimiento general para la síntesis de compuestos vía CAACu	92
II.4.5 Procedimiento general para la desprotección de alquinos	99
II.4.6 Procedimiento general para la síntesis de los macrociclos tetraméricos II.46 <i>vía</i> acoplamiento oxidativo de alquinos	106
II.4.7 Síntesis de los macrociclos II.47 <i>vía</i> CAACu	111
II.4.8 Síntesis de los trímeros II.54 <i>vía</i> CAACu	116
II.4.9 Desprotección de los alquinos II.54	120
II.4.10 Síntesis del macrociclo trimérico II.55bc	123
II.4.11 Síntesis del macrociclo hexamérico II.60 <i>vía</i> acoplamiento oxidativo de alquinos	125
Referencias	132

CAPÍTULO III SÍNTESIS DE MACROCICLOS BASADOS EN PRODUCTOS NATURALES MEDIANTE LA REACCIÓN DE NICHOLAS

III.1 Introducción. La reacción de Nicholas	140
III.2 Discusión de resultados	160

III.2.1 Reversibilidad de la reacción de Nicholas	162
III.2.2 Síntesis de los macrociclos derivados de (1 <i>R</i>)-(-)- mirtenal. Aproximación AA+DD	165
III.2.3 Síntesis de los macrociclos diméricos derivados de productos naturales. Aproximación DA+DA	177
III.2.3.1 Síntesis de los macrociclos derivados de (<i>R</i>)-(-)- carvona	177
III.2.3.2 Síntesis de los macrociclos derivados de estrona	183
III.3 Conclusiones	192
III.4 Parte experimental	194
III.4.1 Información general y reactivos	194
III.4.2 Procedimiento general para la preparación de los alcoholes propargílicos III.66	194
III.4.3 Procedimiento general para la reacción de Nicholas adicionando nucleófilo al medio	197
III.4.4 Preparación de III.65aa	208
III.4.5. Preparación de precursores para la síntesis de macrociclos	209

III.4.6. Preparación de los macrociclos III.73 , III.82 , III.89 y III.90	223
Referencias	236
 CAPÍTULO IV ESTUDIO DE LAS PROPIEDADES GELIFICANTES DE LOS COMPUESTOS “CLICK” BASADOS EN DERIVADOS DE ESTRONA	
IV.1 Introducción	244
IV.2 Discusión de resultados	248
IV.3 Conclusiones	262
IV.4 Parte experimental	264
IV.4.1 Síntesis del 2,7-bis(azidometil)-9 <i>H</i> -fluoreno IV.10	264
IV.4.2 Síntesis de la 1,2,4,5-tetraquis(azidometil)benceno IV.11	265
IV.4.3 Síntesis del 3- <i>O</i> -Propargilestradiol IV.12	266
IV.4.4 Procedimiento general para la síntesis de los compuestos IV.1a , IV.1b , IV.1g , IV.1h , IV.4 IV.5 , IV.6 , IV.8 y IV.13	267

IV.4.5 Acetilación de IV.1a para la preparación de IV.2	272
IV.4.6 Síntesis del compuesto IV.13	273
IV.4.7 Desililación de IV.13 para preparar el compuesto IV.3	274
IV.4.8 Preparación del compuesto IV.4	275
IV.4.9 Síntesis del compuesto IV.5	276
IV. 4.10 Síntesis del compuesto IV.6	277
IV.4.11 Síntesis del trímero IV.8	279
IV.4.12 Síntesis del tretrámero IV.9	280
IV.4.13 Experimentos de gelificación y estimación de la temperatura de transición sol-gel	281
IV.4.14 Espectros de ATR-IR del gel IV.1a en DMSO- d_6 /D ₂ O	284
IV.4.15 Difracción de Rayos X de polvo (XRD) de los xerogeles IV.1a y IV.9	286
IV.4.16 Microscopía electrónica de barrido (SEM) y microscopía electrónica de transmisión (TEM)	287
IV.4.17 Datos cristalográficos y estructurales de IV.1c	289

Referencias	295
CAPÍTULO V CONCLUSIONES	301
CAPÍTULO VI MATERIALES Y MÉTODOS	
VI.1 Disolventes y reactivos	307
VI.2 Aparatos y equipos	308
CAPÍTULO VII RESUMEN DE LA TESIS DOCTORAL	312

CAPÍTULO I

Antecedentes Generales

I.1 Introducción y objetivos

Los productos naturales han influido en el desarrollo del ser humano desde los albores de la civilización, estando presentes en el día a día de todos nosotros; y actualmente representan una fracción importante de la economía mundial. Los productos naturales o sus derivados suponen entre el 35-40% de los fármacos que utilizamos, un porcentaje que se eleva hasta el 75% en el caso de los antibióticos y anticancerosos. Además, los productos naturales presentan una variedad estructural prácticamente ilimitada.

Los compuestos macrocíclicos constituyen un grupo amplio de sustancias con aplicaciones en química médica, química biológica y en ciencia de materiales. Un gran número de productos naturales son macrociclos, y algunos de ellos tienen potentes actividades biológicas. De hecho, un buen número de los fármacos del mercado son productos naturales macrocíclicos o derivados de estos. Teniendo en cuenta estas consideraciones preliminares, el

objetivo principal de esta Tesis es desarrollar una serie de estrategias que conduzcan a la síntesis de compuestos macrocíclicos basados en productos naturales, en las que participen metales de transición en la etapa de macrociclación. A la vez se pretende desarrollar aproximaciones que generen diversidad estructural.

Con este objetivo general se abordarán las siguientes aproximaciones para la construcción de entidades macrocíclicas:

1. Oligomacrociclación de monómeros funcionalizados con dos grupos alquinos terminales (**AA**). El macrociclo se cerrará mediante el acoplamiento oxidativo de alquinos o mediante la reacción de cicloadición con azidas catalizada por "Cu".
 - Acoplamiento oxidativo de alquinos. El acoplamiento de Glaser de monómeros de tipo **AA**, derivados de productos naturales, conducirá a oligómeros cíclicos simétricos, en los que las unidades monoméricas estarán conectadas por el fragmento de 1,3-butadiino formado en la reacción (Figura I.1).

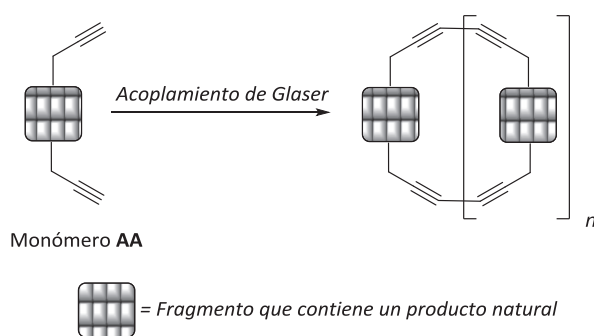


Figura I.1: Síntesis de macrociclos *vía* acoplamiento de Glaser.

- Cicloadición de azidas y alquinos catalizada por "Cu" (CAACu). En este caso los monómeros difuncionalizados se harán reaccionar con diazidas, obteniéndose macrociclos en los que los fragmentos de producto natural y espaciador se conectarán a través de anillos de triazol 1,4-disustituidos (Figura I.2).

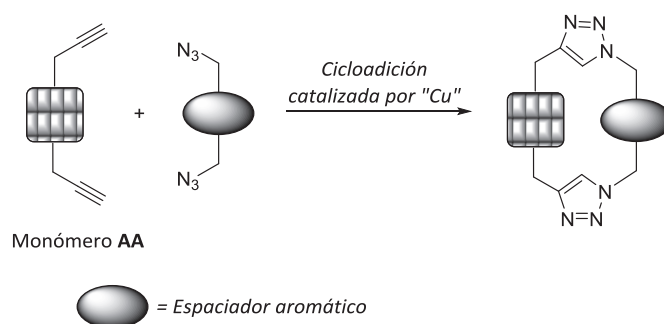


Figura I.2: Síntesis de macrociclos *vía* CAACu.

2. Oligomacrociclación de monómeros difuncionalizados mediante reacción de Nicholas.
 - Síntesis de macrociclos derivados de (1*R*)-(-)-mirtenal. Los macrociclos se obtendrán mediante una reacción de Nicholas entre un derivado de (1*R*)-(-)-mirtenal de tipo **AA** y un dinucleófilo oxigenado (**DD**). Por claridad, se ha representado únicamente un macrociclo constituido por un fragmento del monómero terpénico y del dinucleófilo (Figura I.3); sin embargo, la reacción puede conducir a macrociclos de mayor tamaño.

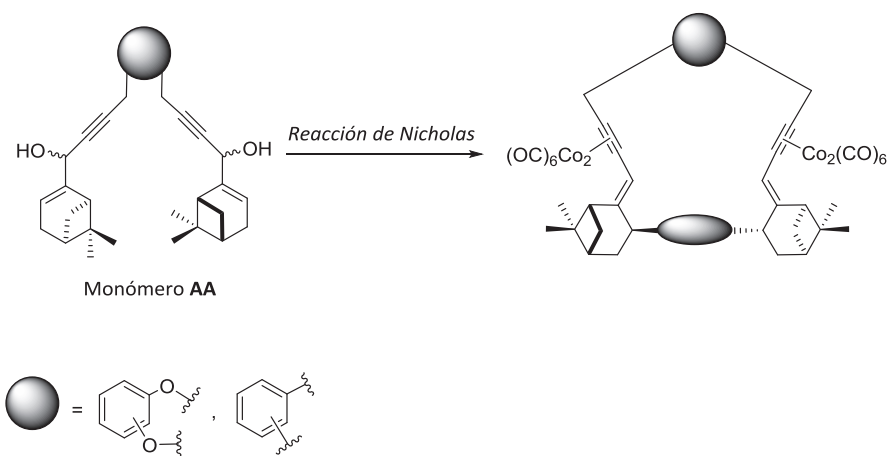


Figura I.3: Síntesis de macrociclos derivados de (1*R*)-(-)-mirtrenal.

- Síntesis de macrociclos derivados de monómeros que tienen en su estructura un alcohol propargílico (que generará el correspondiente carbocatión) y un alcohol bencílico que será el nucleófilo de la reacción de Nicholas (Figura I.4). En una primera aproximación se obtendrán macrociclos derivados de (*R*)-(-)-carvona.

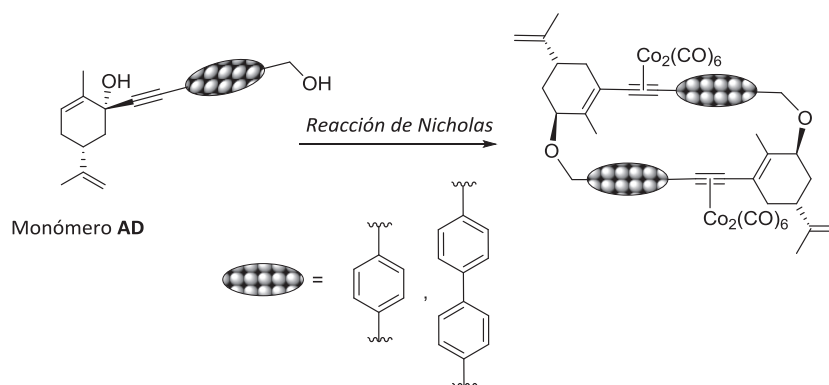


Figura I.4: Síntesis de macrociclos derivados de (*R*)-(-)-carvona.

- Síntesis de macrociclos derivados de estrona. Utilizando la aproximación anterior, se obtendrán macrociclos constituidos por estrona y los monoterpenos (1*R*)-(-)-mirtenal o (*R*)-(-)-carvona. Como nucleófilo se utilizarán alcoholes bencílicos (Figura I.5).

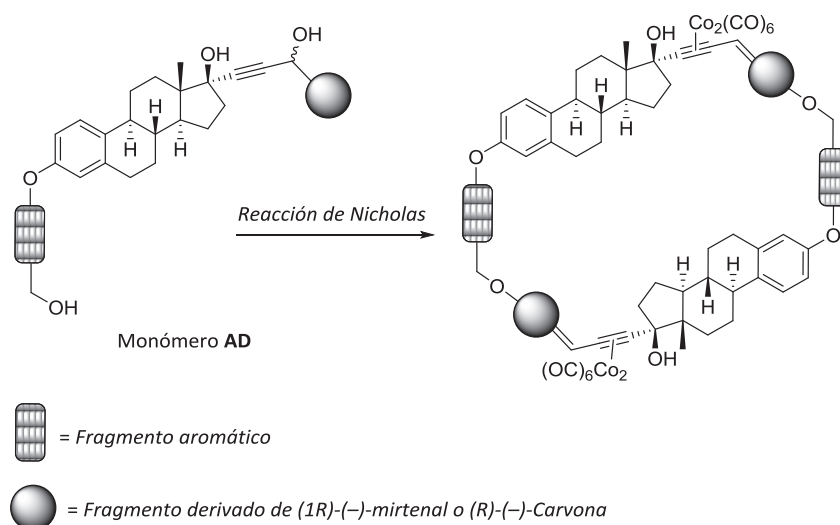


Figura I.5: Síntesis de macrociclos derivados de estrona y (1*R*)-(-)-mirtenal o (*R*)-(-)-carvona.

3. Estudio de las propiedades gelificantes de los compuestos derivados de estrona obtenidos en esta Tesis. Se estudiará el comportamiento de estos compuestos como agentes gelantes. Este objetivo no estaba planificado en un principio y se ha desarrollado con posterioridad a la vista de las propiedades de estos compuestos.

I.2 Compuestos macrocíclicos

La síntesis de compuestos macrocíclicos con propiedades definidas (biológicas, estructurales, etc.) es un objetivo de creciente interés que solamente se puede abordar desde una perspectiva multidisciplinar.¹

Considerando como compuestos macrocíclicos aquellos ciclos sin puentes, que tienen un tamaño de trece o más eslabones, y que están unidos por enlaces covalentes, se estima que los compuestos naturales macrocíclicos constituyen aproximadamente un 3% del total de los productos naturales conocidos.² Asumiendo que los productos naturales son la consecuencia de un proceso evolutivo de millones de años de adaptación, la abundancia relativa

¹ (a) Marsault, E.; Peterson, M. L. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 1961. (b) Fu, H.; Liu, Y.; Zeng, H. *Chem. Comm.* **2013**, *49*, 4127.

² (a) Wessjohan, L. A.; Ruijter, E.; García-Rivera, D.; Brandt, W. *Molecular Diversity* **2005**, *9*, 171. (b) Frank, A. R.; Farina, N. S.; Sawwan, N.; Wauchope, O. R.; Qi, M.; Brzostowska, E. M.; Chn, W.; Grasso, F. W.; Haberfield, P.; Greer, A. *Mol. Divers.* **2007**, *11*, 115.

de los que tienen estructura macrocíclica puede explicarse si se considera que los macrociclos constituyen un equilibrio y un compromiso entre preorganización y flexibilidad, lo que supone una ventaja para conseguir la máxima eficacia en su unión con el receptor. Los productos macrocíclicos de origen natural, biológicamente activos, presentan, a menudo, importantes desventajas para su uso, como por ejemplo la escasez. Esto plantea problemas de abastecimiento, por lo que hay que recurrir a síntesis totales que generalmente son largas y poco eficaces, dada la complejidad estructural de los productos naturales.³ Estos son algunos de los motivos por los que la industria farmacéutica abandonó el desarrollo de fármacos a partir de productos naturales y, muy especialmente, de productos naturales macrocíclicos, optando por la síntesis de una gran cantidad de productos más simples, mediante química combinatoria. Sin embargo, las estadísticas han demostrado que esta aproximación no ha sido eficaz en el desarrollo de nuevos fármacos⁴ ya que, si bien se puede generar una enorme cantidad de productos en poco tiempo, la diversidad estructural es muy escasa.⁵ El resultado es que el número de productos activos es pequeño y, además, tienen más efectos secundarios, ya que son mucho menos selectivos que los productos naturales o sus análogos. Por estos motivos los productos naturales han vuelto a considerarse como punto de partida para el desarrollo de fármacos, incluidos los productos naturales macrocíclicos.^{1a, 6}

³ Un ejemplo de esta situación es el taxol, que se encuentra en una proporción tan pequeña en su fuente natural que se requerirían tres árboles para tratar a un paciente. Esta abundancia tan baja hacía imposible que el mercado se abasteciese de taxol de origen natural.

⁴ Koehn, F. E.; Carter, G. T. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2005**, *4*, 206.

⁵ Una aproximación más reciente consiste en sintetizar bibliotecas más pequeñas dentro del concepto de síntesis orientada a la diversidad. Burke, M.D.; Schreiber, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 46.

⁶ Driggers, E. M.; Hale, S. P.; Lee, J.; Terrett, N. K. *Nature reviews. Drug Discovery* **2008**, *7*, 608.

I.3 Síntesis de compuestos macrocíclicos

Las estrategias que se han utilizado en la síntesis de macrociclos se pueden clasificar en cuatro grandes grupos⁷ (Figura I.6):

- ciclo-oligomerización,
- macroclación intramolecular de un oligómero α,ω -difuncionalizado,
- acoplamiento intermolecular entre dos o más fragmentos difuncionalizados y
- ciclo-oligomerización mediada por templato.

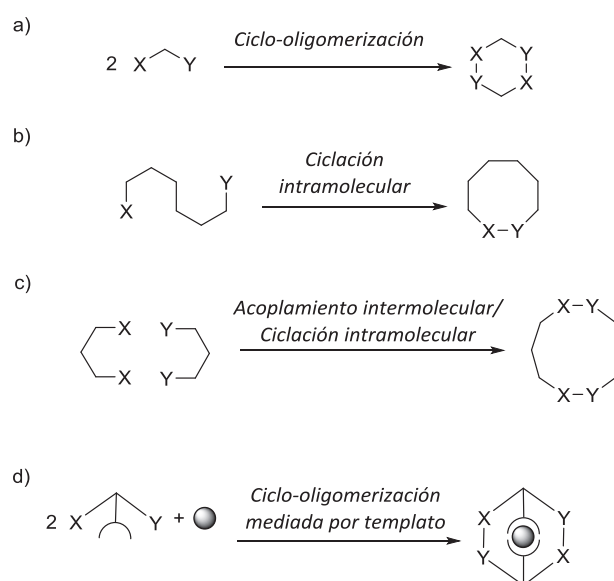


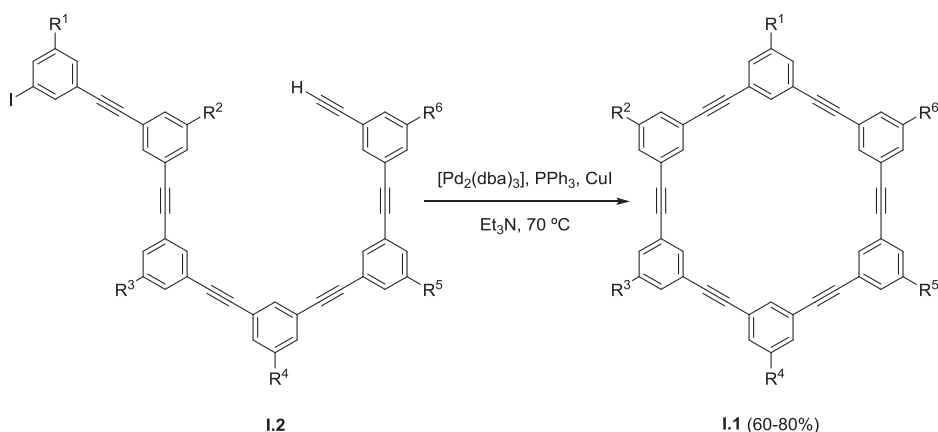
Figura I.6: Estrategias más frecuentes en la síntesis de macrociclos.⁸

⁷ Zhang, W.; Moore, J. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 4416.

⁸ x e y representan grupos funcionales complementarios con respecto a una reacción dada.

Cuando la reacción de macrociclación es una reacción de acoplamiento, las estrategias b y c son las más utilizadas. A ellas nos referimos a continuación:

La síntesis del macrociclo **I.1** constituye un ejemplo de la eficacia de los procesos de macrociclación intramolecular (Esquema I.1).⁹ Los oligómeros **I.2** se prepararon utilizando acoplamientos de Sonogashira sucesivos. La reacción de macrociclación se llevó a cabo en condiciones de pseudo-alta dilución, por adición lenta del oligómero de cadena abierta a una disolución del catalizador. Los autores justifican el buen rendimiento obtenido como resultado de la preorganización del precursor y porque la ciclación unimolecular es cinéticamente más favorable que el acoplamiento bimolecular en las condiciones empleadas, minimizándose la producción de macrociclos de mayor tamaño.



Esquema I.1

Una ventaja de esta aproximación es la posibilidad de introducir de manera controlada fragmentos de *orto*-, *meta*- o *para*-fenileno, que puedan conducir

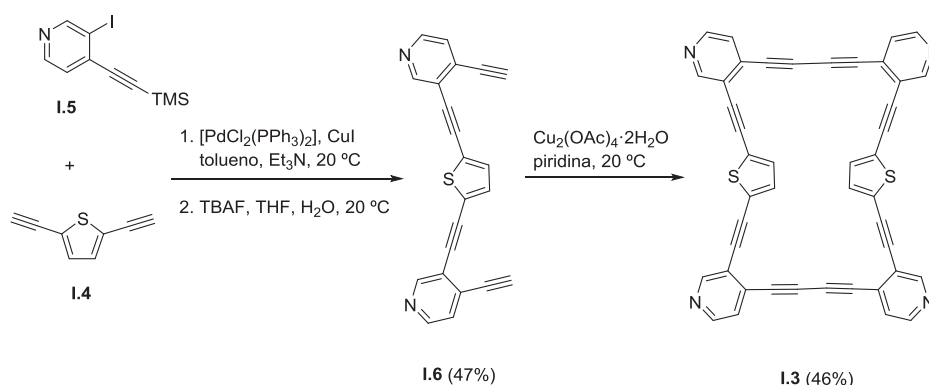
⁹ Zhang, J.; Pesak, D. J.; Ludwick, J. L.; Moore, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4227.

a macrociclos con geometrías y tamaños diferentes. Por otro lado, la posibilidad de utilizar otras reacciones de acoplamiento puede dar lugar a macrociclos con diferentes esqueletos carbonados. El inconveniente de esta aproximación es el gran esfuerzo sintético que hay que hacer en la síntesis de los oligómeros de cadena abierta.

Una estrategia alternativa, con las mismas ventajas que la macrociclación intramolecular, pero que requiere menos esfuerzo sintético, consiste en el acoplamiento intermolecular de dos monómeros de tamaño y funcionalidad adecuada, seguido de macrociclación intramolecular en una sola etapa sintética. Aunque el rendimiento de esta etapa combinada es menor que el rendimiento de la macrociclación intramolecular, el rendimiento total es superior, ya que el número de etapas sintéticas es sensiblemente menor. Un ejemplo de esta estrategia es la síntesis del macrociclo de tipo dehidroanuleno **I.3**, constituido por fragmentos de tiofeno y de piridina (Esquema I.2).¹⁰ La reacción de Sonogashira entre el tiofeno **I.4** y dos equivalentes de la yodopiridina **I.5**, seguida de la desprotección de los alquinos terminales, conduce al bis-alquino **I.6** con un rendimiento del 47%. El acoplamiento del oligómero **I.6** en las condiciones de Eglinton-Galbraith, con un exceso de $\text{Cu}_2(\text{OAc})_4$, conduce al macrociclo **I.3** con un rendimiento del 46%.¹¹

¹⁰ Baxter, P. N. W. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1813.

¹¹ El macrociclo **I.3** actúa como sonda fluorescente para metales como Ag (I). Ver: (a) Baxter, P. N. W. *Chem Eur. J.* **2003**, 9, 2531. (b) Baxter, P. N. W. *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 5250. (c) Baxter, P. N. W. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4170.



Esquema I.2

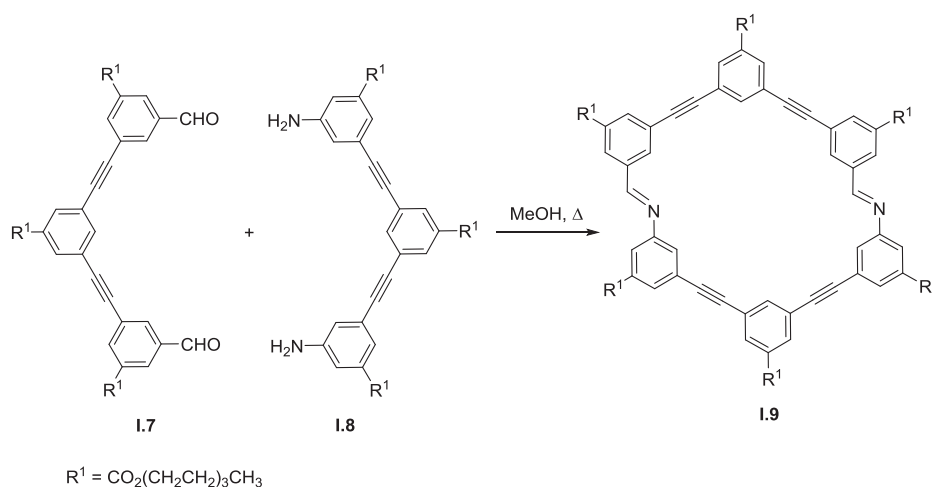
La desventaja más importante de las aproximaciones basadas en el empleo de reacciones de acoplamiento es que la distribución de productos de reacción es cinética, y una vez que se forman enlaces no deseados no es posible corregirlos. Además, la cantidad de oligómeros de cadena abierta de alto peso molecular que se forman en estos procesos disminuyen el rendimiento de los macrociclos buscados. Recientemente se han utilizado aproximaciones sintéticas basadas en procesos de *Química dinámica covalente*, para evitar estos inconvenientes.¹²

Un proceso de química dinámica covalente utiliza una reacción reversible, controlada termodinámicamente. Si el equilibrio es lo suficientemente rápido, se obtiene una distribución de productos de reacción que depende de sus diferentes estabilidades relativas. Por tanto, las proporciones de productos en la mezcla de reacción se puede controlar: 1) Introduciendo rasgos estructurales con efectos constitucionales, electrónicos, estereoelectrónicos, etc. que contribuyan a la estabilización del producto de reacción deseado; y/o

¹² (a) Lehn, J. M. *Chem Eur. J.* **1999**, 5, 2455. (b) Rowan, S. J.; Cantrill, S. J.; Cousins, G. R. L.; Sanders, J. K. M.; Stoddart, J. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 898.

2) desplazando el equilibrio hacia la especie deseada utilizando exceso de reactivos o retirando los productos de reacción. Las reacciones reversibles más utilizadas en la síntesis de macrociclos conformacionalmente rígidos son la reacción de metátesis de iminas y la metátesis de alquinos. A continuación se recogen algunos ejemplos.

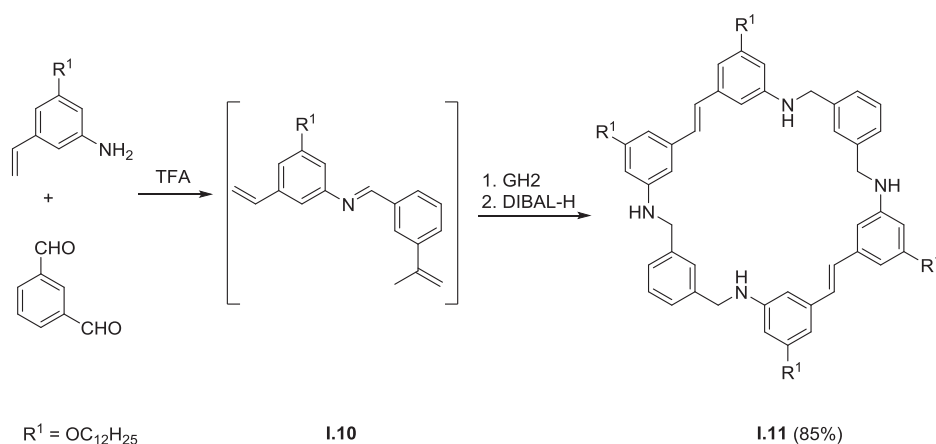
Moore demostró que el grupo funcional imina es compatible con la síntesis de macrociclos rígidos de geometría *m*-fenileno. La reacción del dialdehído **I.7** con la diamina **I.8**, en metanol a reflujo, conduce al macrociclo **I.9** con un rendimiento prácticamente cuantitativo incluso sin retirar el H₂O que se produce en la reacción (Esquema I.3).¹³ El macrociclo **I.9** forma agregados en disolvente polares, como el metanol, mediante interacciones π,π -stacking, demostrando que la geometría de la imina no interfiere en la agregación.



Esquema I.3

¹³ (a) Zhao, D.; Moore, J. S. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3548. (b) Zhao, D.; Moore, J. S. *Chem. Commun.* **2003**, 807. (c) Hartley, C. S.; Elliott, E. L.; Moore, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 4512.

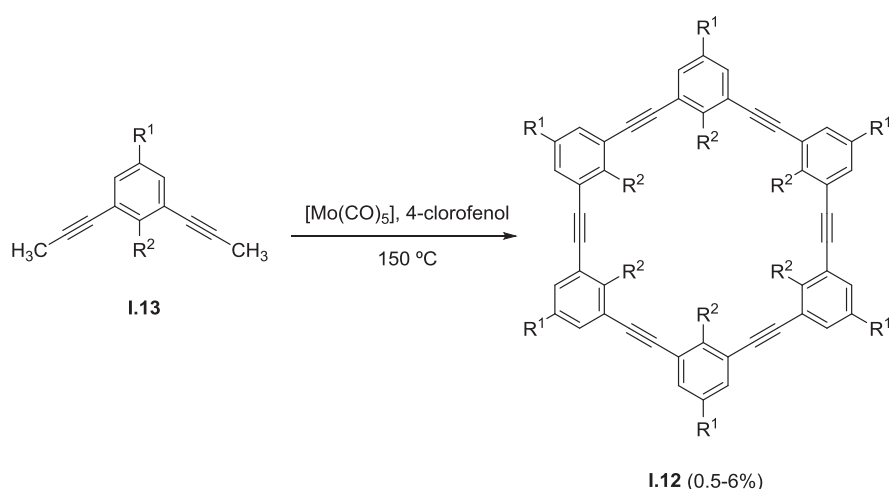
Generalmente, las aproximaciones de química dinámica covalente se basan en el empleo de un único tipo de reacción en un proceso de ciclooligomerización, dando lugar a macrociclos simétricos y homogéneos en los que se repite una unidad estructural. Sin embargo, recientemente la reacción de metátesis de iminas se ha acoplado a la metátesis de alquenos para la obtención de macrociclos no simétricos (Esquema I.4).¹⁴ En las mejores condiciones de reacción la formación de la imina se lleva a cabo en primer lugar, obteniéndose exclusivamente el intermedio **I.10**. El tratamiento one-pot de **I.10** con el catalizador Grubbs-Hoveyda de segunda generación, seguido de la reducción de los enlaces imina conduce al macrociclo **I.11** con un rendimiento del 85%. La naturaleza modular de esta aproximación permite obtener macrociclos de diferente forma y tamaño, simplemente variando la naturaleza de los monómeros de partida.



Esquema I.4

¹⁴ Esta aproximación se ha denominado “orthogonal dynamic covalent chemistry”. Ver: (a) Okochi, K. D.; Jin, Y.; Zhang, W. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 4418. (b) Okochi, K. D.; Han, G. S.; Aldrige, I. M.; Liu, Y.; Zhang, W. *Org. Lett.* **2013**, 15, 4296.

La metátesis de alquinos es una reacción reversible y rápida que se ha utilizado con éxito en la síntesis de macrociclos.¹⁵ Los primeros macrociclos que se obtuvieron utilizando esta reacción se deben a Bunz,¹⁶ quien preparó los hexámeros **I.12** (Esquema I.5). La reacción de los monómeros **I.13** con un catalizador de metátesis requiere temperaturas elevadas y los rendimientos son bajos.¹⁷



Esquema I.5

Recientemente, Moore ha descrito la síntesis de macrociclos análogos de fenilen-dialquino a partir de homopolímeros, en un proceso de despolimerización favorecido entrópicamente.¹⁸ La calefacción suave del

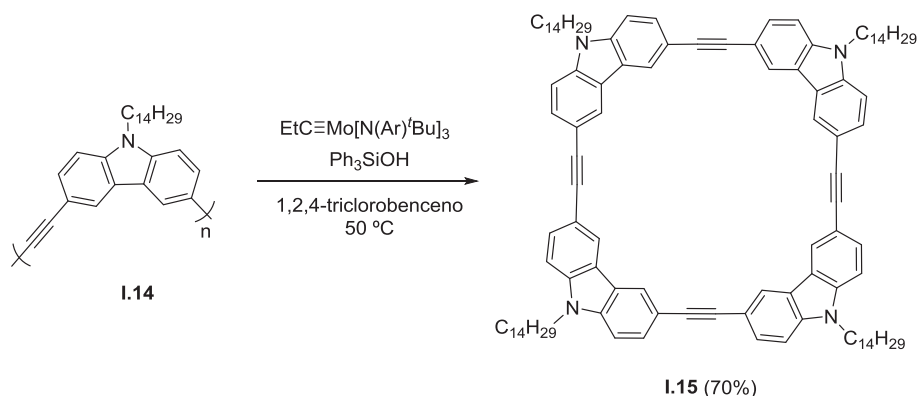
¹⁵ Zhang, W.; Moore, J. S. *Advan. Synth. Catal.* **2007**, 349, 93.

¹⁶ Ge, P.-H.; Fu, W.; Hermann, W. A.; Herdtweck, E.; Campana, C.; Adams, R. D.; Bunz, U. H. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 3607.

¹⁷ Moore ha desarrollado complejos alquiliden-Mo(VI) muy efectivos como precatalizadores en la metátesis de alquinos, que permiten la obtención de macrociclos con rendimientos elevados a temperatura ambiente. Ver: (a) Zheng, W.; Kraft, S.; Moore, J. S. *Chem. Comm.* **2003**, 832. (b) Zheng, W.; Kraft, S.; Moore, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 329. (c) Zheng, W.; Moore, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 12796.

¹⁸ Gross, D. E.; Moore, J. S. *Macromolecules* **2011**, 44, 3685.

polímero **I.14**, en presencia de un catalizador de Mo(VI), conduce al macrociclo **I.15** con excelente rendimiento (Esquema I.6). Este proceso es muy eficaz desde el punto de vista de la economía atómica, ya que está libre de compuestos secundarios.

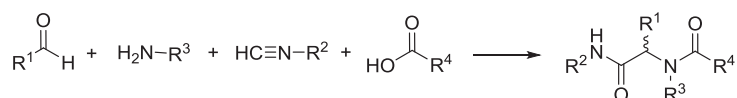


Esquema I.6

Wessjohann ha desarrollado una aproximación basada en el empleo de reacciones multicomponente utilizando sustratos bifuncionales (MiBs) para la síntesis de macrociclos de productos naturales.¹⁹ La reacción de Ugi de cuatro componentes (Ugi-4CR)²⁰ es uno de los procesos más usados; su atractivo estriba en la alta variabilidad que puede introducirse a través de sus cuatro componentes y en la generación de un dipéptido, rasgo estructural muy común en numerosos productos naturales (Esquema I.7).

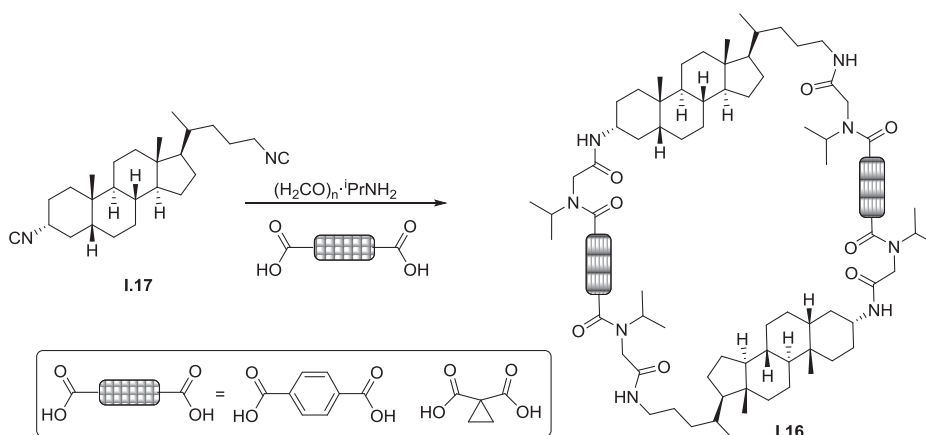
¹⁹ (a) Wessjohann, L. A.; Rivera, D. G.; Vercillo, O. E. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 796. (b) Rivera, D. G.; Vercillo, O. E.; Wessjohann, L. A. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 1787.

²⁰ Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168.



Esquema I.7: Reacción de Ugi de cuatro componentes.

Haciendo uso de esta aproximación, Wessjohan²¹ ha preparado híbridos esteroide-péptido macrocíclicos de diferentes tamaños de anillo y distintos espaciadores. Los compuestos de estructura **I.16** se obtuvieron por reacción del diisonitrilo **I.17** derivado del ácido lithocólico con isopropilamina, formaldehído y varios ácidos dicarboxílicos (Esquema I.8).

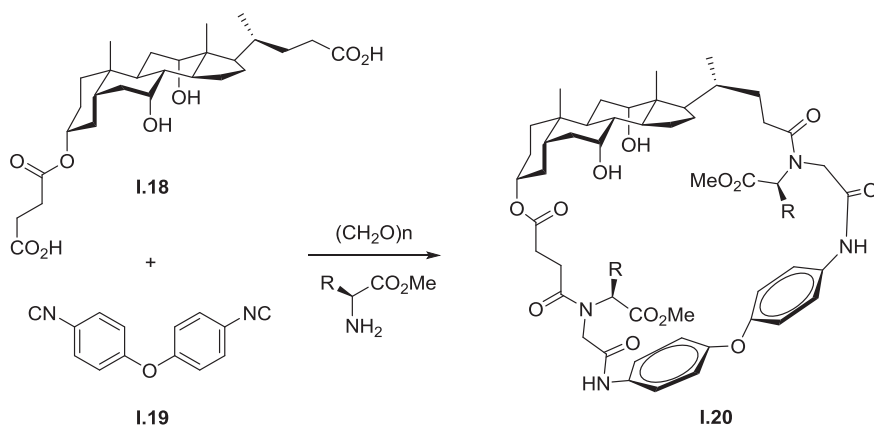


Esquema I.8

El impresionante alcance de esta estrategia radica en la generación de complejidad estructural a partir de monómeros simples y de fácil acceso, y en el alto grado de diversidad que se puede alcanzar variando la naturaleza de los componentes de la reacción. Por ejemplo, el empleo de ácidos dicarboxílicos

²¹ Wessjohan, L. A.; Voigt, B.; Rivera, D. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 4785.

de tipo esteroídico **I.18** y diisocianuros de tipo bisariléter **I.19** conduce a macrociclos híbridos de tipo **I.20** (Esquema I.9)²². Variando la naturaleza del aminoácido se pueden obtener macrociclos de diferente tamaño, con una gran variedad de cadenas laterales.²³



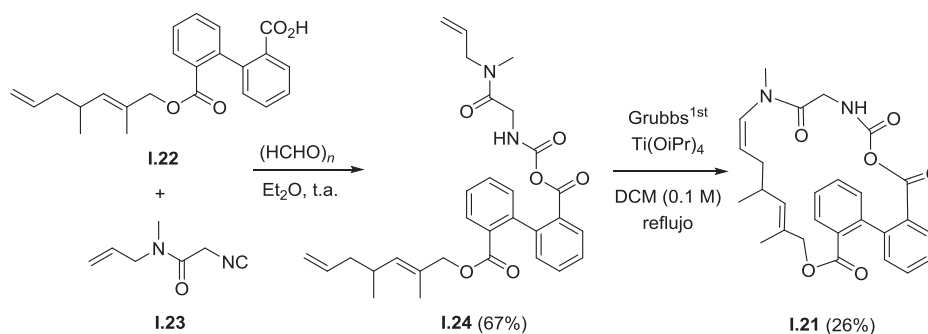
Esquema I.9

Dömling ha descrito la combinación de las reacciones de Ugi y Passerini con una reacción de metátesis de cierre de anillo.²⁴ Utilizando esta metodología se han sintetizado macrociclos análogos de productos naturales como **I.21**, que se obtienen por reacción del ácido carboxílico **I.22** y el isocianuro **I.23**, en presencia de formaldehído, seguido del cierre de anillo en una reacción de metátesis intramolecular (Esquema I.10).

²² El fragmento de bisariléter se encuentra en macrociclos naturales como la vancomicina.

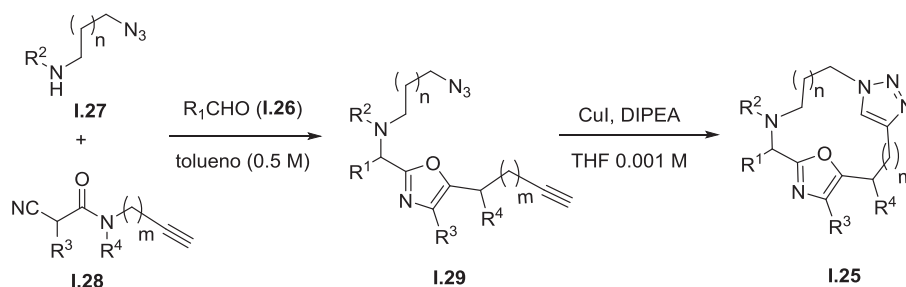
²³ (a) Wessjohann, L. A.; Rivera, D. G.; Coll, F. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7521. (b) Michalik, D.; Schaks, A.; Wessjohann, L. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 149. Recientemente Wessjohann ha descrito la síntesis de macrociclos 3D (multimacrocilos) utilizando dos reacciones de macrociclación consecutivas. (c) Rivera, D.; Wessjohann, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3721.

²⁴ Beck, B.; Larbig, G.; Mejat, B.; Magnin-Lachaux, M.; Picard, A.; Herdtweck, E.; Dömling, A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1047.



Esquema I.10

Zhu²⁵ ha descrito la síntesis de macrociclos del tipo **I.25** basándose en una estrategia que consiste en el empleo de una reacción tándem de tres componentes: un aldehído (**I.26**), una ω -azido amina (**I.27**) y una isocianoacetamida (**I.28**); el macrociclo se cierra en una reacción de CAACu (Esquema I.11). La reacción inicial de los tres componentes genera el 5-aminooaxzol **I.29**, cuya rigidez conformacional contribuye al elevado rendimiento de la macrociclación final.

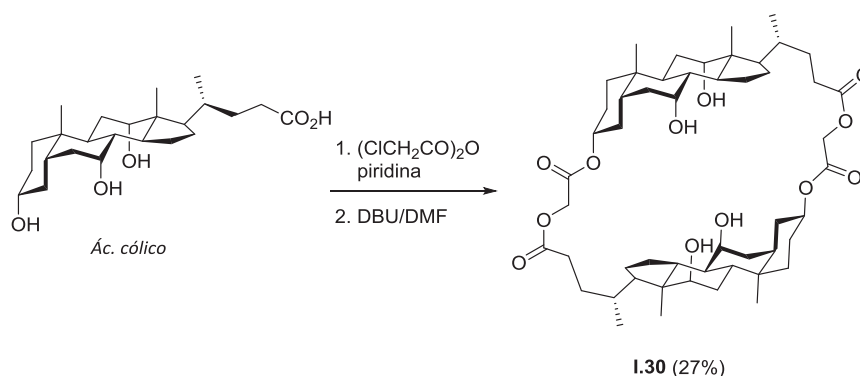


Esquema I.11

²⁵ Pirali, T.; Tron, G. C.; Zhu, J. *Org Lett.* **2006**, *8*, 4145.

I.4. Macrociclos derivados de esteroides

Una parte importante de los macrociclos sintéticos basados en productos naturales están constituidos por esteroides, en concreto por unidades de ácido cólico.^{26,27} Estos compuestos han adquirido gran relevancia en química supramolecular, materiales y nanotecnología.²⁸ Dejando aparte los ejemplos indicados arriba, los ácidos cólicos son excelentes moldes rígidos de construcción que presentan grupos funcionales direccionales, ideales para preparar cavidades quirales con múltiples puntos de reconocimiento. Un ejemplo es el colafano **I.30**, sintetizado en dos etapas a partir de ácido cólico por Maitra y Row.²⁹ El carácter anfifílico del macrociclo **I.30** permite el reconocimiento de aniones F^- mediante interacciones $C-H \cdots F^-$ y $O-H \cdots F^-$ (Esquema I.12).



Esquema I.12

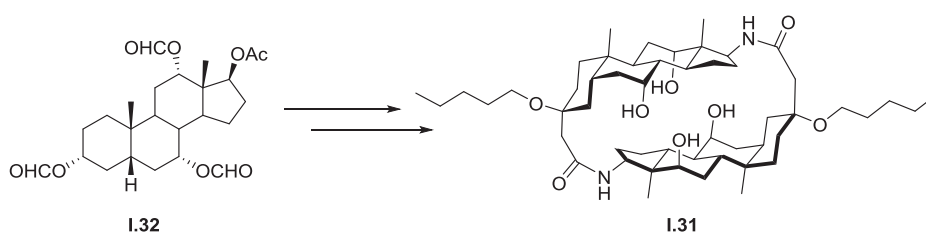
²⁶ Virtanen, E.; Kolehmainen, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3385.

²⁷ Li, Y.; Dias, J. R. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 283.

²⁸ (a) Mukhopadhyay, S.; Maitra, U. *Curr. Sci.* **2004**, 87, 1666. (b) Enhsen, A.; Kramer, W.; Wess, G. *Drug Discovery Today*, **1998**, 3, 409. (c) *Org. Biomol. Chem.*, **2008**, 6, 657. Para una revisión sobre la química supramolecular de esteroides, ver: (d) Davis, A. P. *Chem. Soc. Rev.* **1993**, 22, 243. (e) Miyata, M.; Sada, K.; Atwood, J. L.; Davies, J. E. D.; MacNicol, D. D.; Vögtle, F. *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Elsevier Oxford, **1996**, 6, 147. (f) Marti, T.; Fürer, A.; Diederich, F. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 1567. (g) Tamminen, J.; Kolehmainen, E. *Molecules*, **2001**, 6, 21.

²⁹ Ghosh, S.; Choudhury, A. R.; Row, T. N. G.; Maitra U. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1441.

Davis³⁰ ha descrito la preparación del macrociclo cabeza-cola **I.31** a partir del derivado de ácido cólico **I.32** (Esquema I.13). Los autores argumentan que este híbrido dispone sus cadenas alquílicas flexibles hacia el exterior, favoreciendo su solubilidad en medios orgánicos no polares y, por otro lado, dirige sus grupos polares hacia el interior de la cavidad, permitiendo el reconocimiento de aniones haluro a través de la formación de múltiples enlaces de hidrógeno.



Esquema I.13

De nuevo, Davis³¹ ha diseñado una estrategia para preparar una serie de “ciclocolamidas” (**I.33-I.35**) en las que el tamaño de la cavidad es modulable. Así, los macrociclos **I.34** y **I.35** son capaces de incorporar en su cavidad glucósidos, que no pueden introducirse en el macrociclo de menor tamaño **I.33** (Figura I.7).

³⁰ Davis, A. P.; Gilmer, J. F.; Perry, J. J. *Angew. Chem., Int. Ed. Eng.* **1996**, 35, 1312.

³¹ (a) Davis, A. P.; Wareham, R. S. *Angew. Chem., Int. Ed. Eng.* **1999**, 38, 2978. (b) Davis, A. P.; Walsh, J. J. *Chem. Commun.* **1996**, 449. (c) Davis, A. P.; Menzer, S.; Walsh, J. J.; Williams, D. J. *Chem. Commun.* **1996**, 453.

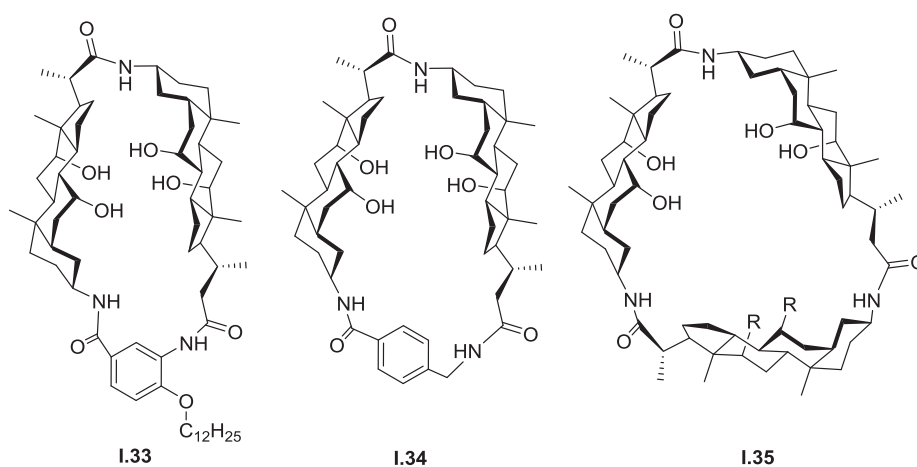
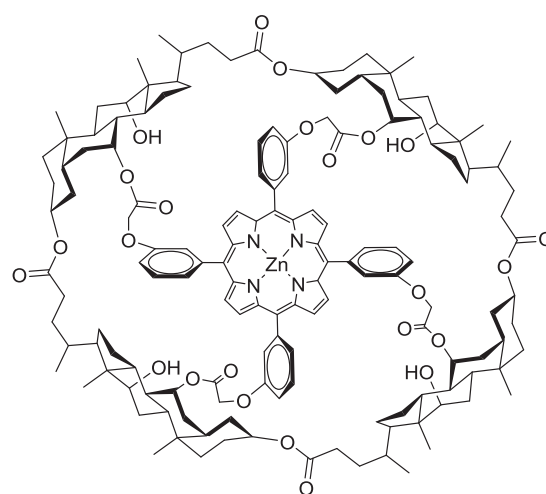


Figura I.7

Por último, cabe mencionar la síntesis de Sander³² del colafano **I.36** que incorpora una porfirina en su estructura. Esta arquitectura denominada tazón molecular (*Molecular Bowl*) es capaz de reconocer selectivamente (–)- morfina a través de la formación de enlaces de hidrógeno y de enlaces metal-ligando (Figura I.8).

³² (a) Bonar-Law, R. P.; Mackay, L. G.; Walter, C. J.; Marvaud, V.; Sander, J. K. M. *Pure Appl. Chem.* **1994**, 66, 803. (b) Mackay, L. G.; Bonar-Law, R. P.; Sander, J. K. M. *Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, 1377.



I.36

Figura I.8

Referencias

1. (a) Marsault, E.; Peterson, M. L. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 1961. (b) Fu, H.; Liu, Y.; Zeng, H. *Chem. Comm.* **2013**, *49*, 4127.
2. (a) Wessjohan, L. A.; Ruijter, E.; García-Rivera, D.; Brandt, W. *Molecular Diversity* **2005**, *9*, 171. (b) Frank, A. R.; Farina, N. S.; Sawwan, N.; Wauchope, O. R.; Qi, M.; Brzostowaska, E. M.; Chn, W.; Grasso, F. W.; Haberfield, P.; Greer, A. *Mol. Divers.* **2007**, *11*, 115.
3. Un ejemplo de esta situación es el taxol, que se encuentra en una proporción tan pequeña en su fuente natural que se requerirían tres árboles para tratar a un paciente. Esta abundancia tan baja hacía imposible que el mercado se abasteciese de taxol de origen natural.
4. Koehn, F. E.; Carter, G. T. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2005**, *4*, 206.

5. Una aproximación más reciente consiste en sintetizar bibliotecas más pequeñas dentro del concepto de síntesis orientada a la diversidad. Burke, M.D.; Schreiber, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 46.
6. Driggers, E. M.; Hale, S. P.; Lee, J.; Terrett, N. K. *Nature reviews. Drug Discovery* **2008**, *7*, 608.
7. Zhang, W.; Moore, J. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 4416.
8. x e y representan grupos funcionales complementarios con respecto a una reacción dada.
9. Zhang, J.; Pesak, D. J.; Ludwick, J. L.; Moore, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4227.
10. Baxter, P. N. W. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1813.
11. El macrociclo **1.3** actúa como sonda fluorescente para metales como Ag (I). Ver: (a) Baxter, P. N. W. *Chem Eur. J.* **2003**, *9*, 2531. (b) Baxter, P. N. W. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 5250. (c) Baxter, P. N. W. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4170.
12. (a) Lehn, J. M. *Chem Eur. J.* **1999**, *5*, 2455. (b) Rowan, S. J.; Cantrill, S. J.; Cousins, G. R. L.; Sanders, J. K. M.; Stoddart, J. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 898.
13. (a) Zhao, D.; Moore, J. S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3548. (b) Zhao, D.; Moore, J. S. *Chem. Commun.* **2003**, 807. (c) Hartley, C. S.; Elliott, E. L.; Moore, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4512.
14. Esta aproximación se ha denominado “orthogonal dynamic covalent chemistry”. Ver: (a) Okochi, K. D.; Jin, Y.; Zhang, W. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 4418. (b) Okochi, K. D.; Han, G. S.; Aldrige, I. M.; Liu, Y.; Zhang, W. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4296.
15. Zhang, W.; Moore, J. S. *Advan. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 93.
16. Ge, P.-H.; Fu, W.; Hermann, W. A.; Herdtweck, E.; Campana, C.; Adams, R. D.; Bunz, U. H. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3607.

17. Moore ha desarrollado complejos alquiliden-Mo(VI) muy efectivos como precatalizadores en la metátesis de alquinos, que permiten la obtención de macrociclos con rendimientos elevados a temperatura ambiente. Ver: (a) Zheng, W.; Kraft, S.; Moore, J. S. *Chem. Comm.* **2003**, 832. (b) Zheng, W.; Kraft, S.; Moore, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 329. (c) Zheng, W.; Moore, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 12796.
18. Gross, D. E.; Moore, J. S. *Macromolecules* **2011**, 44, 3685.
19. (a) Wessjohann, L. A.; Rivera, D. G.; Vercillo, O. E. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 796. (b) Rivera, D. G.; Vercillo, O. E.; Wessjohann, L. A. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 1787.
20. Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 3168.
21. Wessjohann, L. A.; Voigt, B.; Rivera, D. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 4785.
22. El fragmento de bisarileter se encuentra en macrociclos naturales como la vancomicina.
23. (a) Wessjohann, L. A.; Rivera, D. G.; Coll, F. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 7521. (b) Michalik, D.; Schaks, A.; Wessjohann, L. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 149. Recientemente Wessjohann ha descrito la síntesis de macrociclos 3D (multimacrocilos) utilizando dos reacciones de macrociclación consecutivas. (c) Rivera, D.; Wessjohann, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 3721.
24. Beck, B.; Larbig, G.; Mejat, B.; Magnin-Lachaux, M.; Picard, A.; Herdtweck, E.; Dömling, A. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1047.
25. Pirali, T.; Tron, G. C.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2006**, 8, 4145.
26. Virtanen, E.; Kolehmainen, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3385.
27. Li, Y.; Dias, J. R. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 283.
28. (a) Mukhopadhyay, S.; Maitra, U. *Curr. Sci.* **2004**, 87, 1666. (b) Enhsen, A.; Kramer, W.; Wess, G. *Drug Discovery Today*, **1998**, 3, 409. (c) *Org. Biomol. Chem.*, **2008**, 6, 657; Para una revisión sobre la química

- supramolecular de esteroides, ver: (d) Davis, A. P. *Chem. Soc. Rev.* **1993**, 22, 243. (e) Miyata, M.; Sada, K.; Atwood, J. L.; Davies, J. E. D.; MacNicol, D. D.; Vögtle, F. *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Elsevier Oxford, **1996**, 6, 147. (f) Marti, T.; Fürer, A.; Diederich, F. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 1567. (g) Tamminen, J.; Kolehmainen, E. *Molecules*, **2001**, 6, 21.
29. Ghosh, S.; Choudhury, A. R.; Row, T. N. G.; Maitra U. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1441.
30. Davis, A. P.; Gilmer, J. F.; Perry, J. J. *Angew. Chem., Int. Ed. Eng.* **1996**, 35, 1312.
31. (a) Davis, A. P.; Wareham, R. S. *Angew. Chem., Int. Ed. Eng.* **1999**, 38, 2978. (b) Davis, A. P.; Walsh, J. J. *Chem. Commun.* **1996**, 449. (c) Davis, A. P.; Menzer, S.; Walsh, J. J.; Williams, D. J. *Chem. Commun.* **1996**, 453.
32. (a) Bonar-Law, R. P.; Mackay, L. G.; Walter, C. J.; Marvaud, V.; Sander, J. K. M. *Pure Appl. Chem.* **1994**, 66, 803. (b) Mackay, L. G.; Bonar-Law, R. P.; Sander, J. K. M. *Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, 1377.

CAPÍTULO II

Síntesis de macrociclos basados en estrona mediante procesos catalizados por cobre

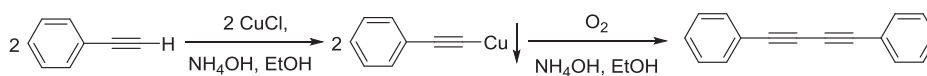
II.1 Introducción

En este apartado se revisarán las reacciones de acoplamiento oxidativo de alquinos promovido por “Cu” y la cicloadición de alquinos y azidas catalizada por “Cu” (CAACu).

II.1.1 Acoplamiento oxidativo de alquinos promovido por “Cu”

En 1869 Glaser¹ describió la dimerización de fenilacetiluro de cobre para dar difenilbutadiino en presencia de aire (Esquema II.1).

¹ Glaser, C. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1869**, 2, 422.



Esquema II.1

Inicialmente, la aplicación sintética de esta transformación fue muy escasa ya que se pensaba que era necesario aislar el acetiluro de cobre, potencialmente explosivo, antes de la oxidación. A partir del trabajo de Zalking y Aizikovich en 1937,² en el que se describe la dimerización directa de carbinos terciarios en presencia de Cu(I), comenzaron a desarrollarse condiciones de reacción para el acoplamiento oxidativo de alquinos.³ Una de las modificaciones más importantes se debe a Eglinton y Galbraith,⁴ quienes describieron en 1956 el acoplamiento acetilénico en presencia de una sal de Cu(II) en una mezcla piridina/metanol. Posteriormente, en 1962 Hay⁵ describió el acoplamiento acetilénico catalizado por CuCl en presencia oxígeno y de N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina (TMEDA). La adición de este ligando bidentado mejoró la solubilidad de las especies reactivas y los rendimientos de reacción.

El mecanismo por el que transcurre el acoplamiento acetilénico oxidativo, promovido por cobre, no está completamente determinado. El curso de reacción depende de las condiciones utilizadas y por lo tanto no es posible comparar los datos cinéticos. El estudio mecanístico más completo se debe a Bohlmann, que estudió la influencia de la naturaleza electrónica de diferentes

² (a) Zalkind, Y. S.; Aizikovich, M. A. *J. Gen. Chem. USSR* **1937**, 7, 227. (b) Zalkind, Y. S.; Aizikowich, M. A. *Chem. Zentralbl.* **1937**, 108, 4783.

³ Para una revisión sobre el acoplamiento acetilénico: Siemsen, P.; Livingston, R. C.; Diederich, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 2632.

⁴ Eglinton, A. R.; Galbraith, A. R. *Chem. Ind. (London)* **1956**, 737.

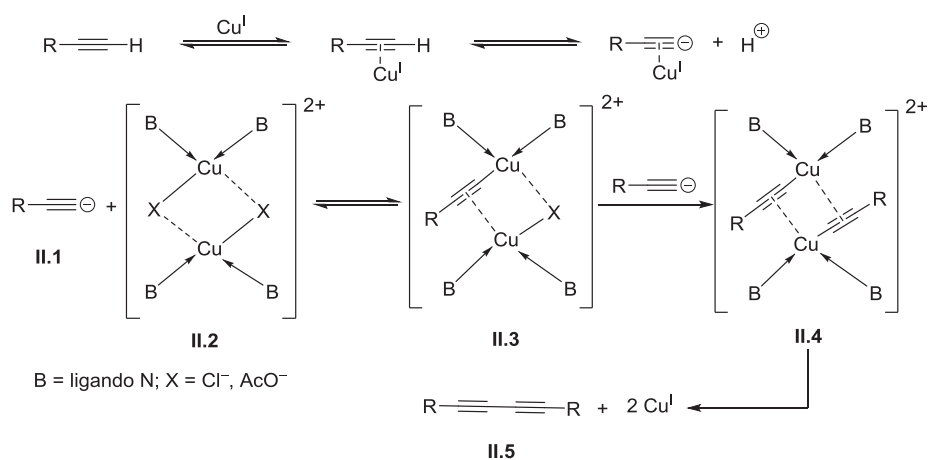
⁵ Hay, A. S. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 3320.

alquinos conjugados en la velocidad de reacción.⁶ Las siguientes observaciones son el resultado de dichos estudios:

- en condiciones básicas, la velocidad de reacción aumenta con la acidez del protón acetilénico,
- en medio ácido, la reacción es más lenta y es necesario adicionar sales de Cu(I)
- la velocidad de reacción es de segundo orden con respecto a la concentración de alquino.

Basándose en estos datos, Bohlmann propuso hace 50 años un mecanismo de reacción que actualmente sigue siendo el que mejor explica los resultados experimentales.⁶ Según esta propuesta, la reacción comienza con la coordinación de Cu(I) al alquino, lo que incrementa la acidez del protón acetilénico, formándose el acetiluro **II.1** (Esquema II.2). La reacción de este acetiluro con una especie de Cu(II) (**II.2**) generaría un complejo dinuclear **II.3**, cuya reacción con una nueva molécula de acetiluro produciría el complejo dinuclear cíclico de Cu(II) **II.4**, con dos moléculas de alquino. Esta especie colapsaría directamente al producto de acoplamiento **II.5** (Esquema II.2).

⁶ Bohlmann, F.; Schönowsky, H.; Inhoffen, E.; Grau, G. *Chem. Ber.* **1964**, 97, 794.



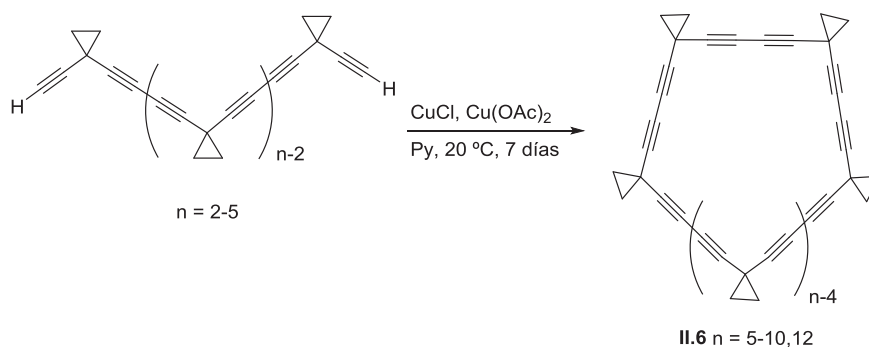
Esquema II.2: Mecanismo propuesto por Bohlmann para el acoplamiento oxidativo de alquinos.

El acoplamiento oxidativo de alquinos promovido por cobre se ha utilizado profusamente en síntesis orgánica, desde la síntesis total de polinos naturales,⁷ hasta la síntesis de compuestos altamente conjugados.^{3,8} Por lo que se refiere a la síntesis de macrociclos, el acoplamiento acetilénico se ha utilizado principalmente en la síntesis de macrociclos conformacionalmente rígidos que incluyen el sistema de 1,3-butadiino como espaciador. Aunque la revisión exhaustiva de este tipo de compuestos está más allá del objetivo de esta Tesis, a continuación se recogen algunos ejemplos significativos de macrociclos en cuya síntesis se utiliza el acoplamiento oxidativo de alquinos terminales como etapa clave.

⁷ Para una revisión sobre la síntesis total de polinos naturales, véase: Shi Shun, A. L. K.; Tykwinski, R. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 1034.

⁸ Evano, G.; Blanchard, N.; Toumi, M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3054.

En 1995 De Meijere⁹ describió una síntesis general para la familia de [n]rotanos (**II.6**), constituidos por unidades de 1,1-dietinilciclopropano (Esquema II.3). Estos compuestos son altamente energéticos y explotan por percusión. Los macrociclos **II.6** se obtienen a partir de los oligómeros de cadena abierta, que experimentan una condensación intramolecular de los grupos alquino terminales. La reacción se lleva a cabo con un gran exceso de CuCl (12 equiv.) y Cu(OAc)₂ (16 equiv.), en piridina y en condiciones de alta dilución.¹⁰



Esquema II.3

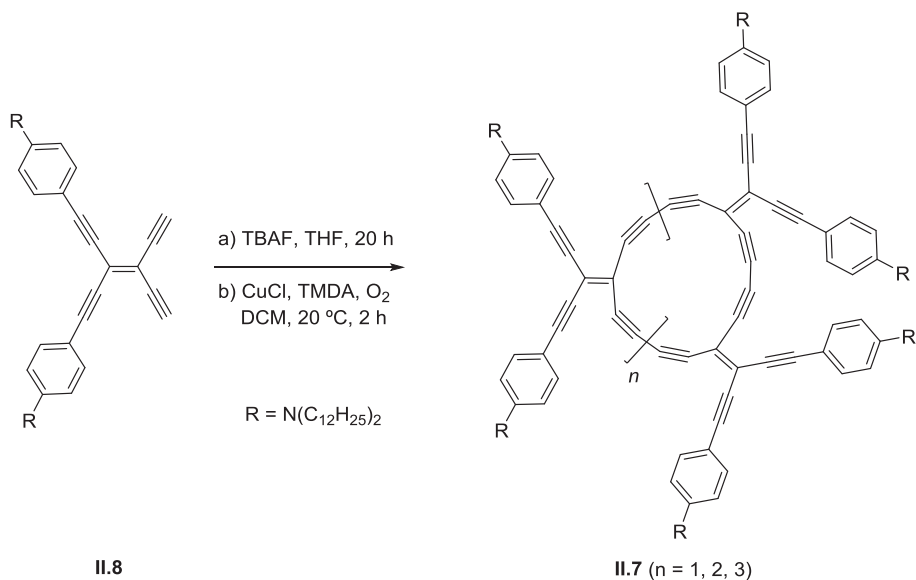
En 1997 Schreiber¹¹ describió la síntesis de los radialenos extendidos en forma de disco **II.7**. El tratamiento del 1,1-dietinileteno **II.8**, en las condiciones descritas por Hay, conduce a una mezcla de los macrociclos **II.7**, en la que los dos productos mayoritarios son los constituidos por tres y cuatro unidades de bis-alquino (Esquema II.4). Estos compuestos tienen interesantes propiedades

⁹ De Meijere, A.; Kozhushkov, S.; Haumann, T.; Boese, R.; Puls, C.; Cooney, M. J.; Scott, L. T. *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 124.

¹⁰ Estas condiciones de reacción se deben a Breslow, ver: O'Krongly, D.; Denmeade, S. R.; Chiang, M. Y.; Breslow, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5544; y han sido mejoradas por De Meijere, ver: Scott, L. T.; Cooney, M. J.; Otte, C.; Puls, C.; Haumann, T.; Boese, R.; Carroll, P. J.; Smith III, A. B.; De Meijere, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10275.

¹¹ Schreiber, M.; Tykwinsky, R. R.; Diederich, F.; Spreniter, R.; Gubler, U.; Bosshard, C.; Poberaj, I.; Günter, P.; Boudon, C.; Gisselbrecht, J. P.; Gross, M.; Jonas, U.; Ringsdorf, H. *Adv. Mater.* **1997**, *9*, 339.

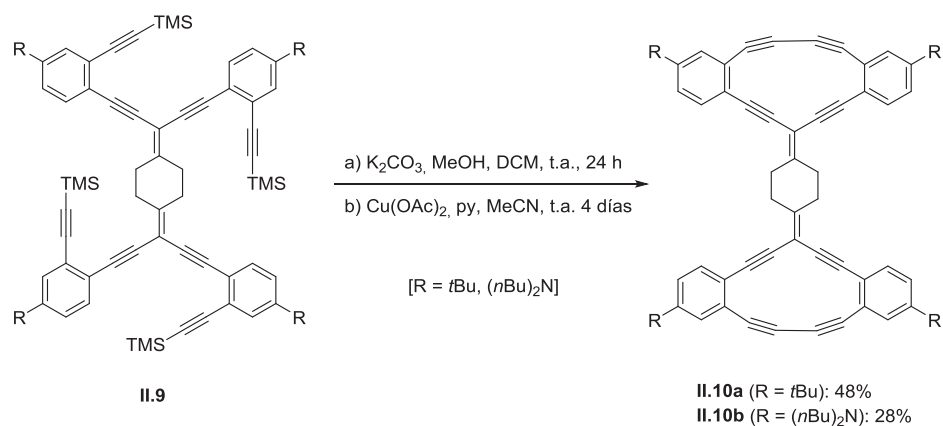
ópticas no lineales y son capaces de formar monocapas en la interfase agua aire.



Esquema II.4

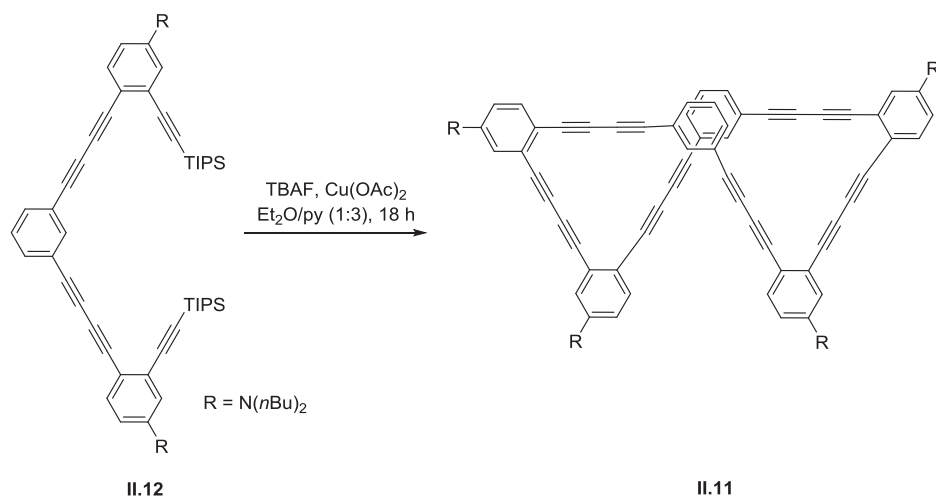
En esta línea, se ha descrito la síntesis de análogos de radialenos con estructuras más complejas que incluyen fragmentos aromáticos, que presentan propiedades ópticas y eléctricas moduladas. Así por ejemplo, el tratamiento de los tetrámeros **II.9** en condiciones de reacción referibles a las de Eglinton [Cu(OAc)₂, piridina] conduce a los bis-dehidro[13]anulenos **II.10** de manera completamente regioselectiva, con buenos rendimientos (Esquema II.5).¹²

¹² Bandyopadhyay, A.; Varghese, B.; Hopf, H.; Sankararaman, S. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 3813.



Esquema II.5

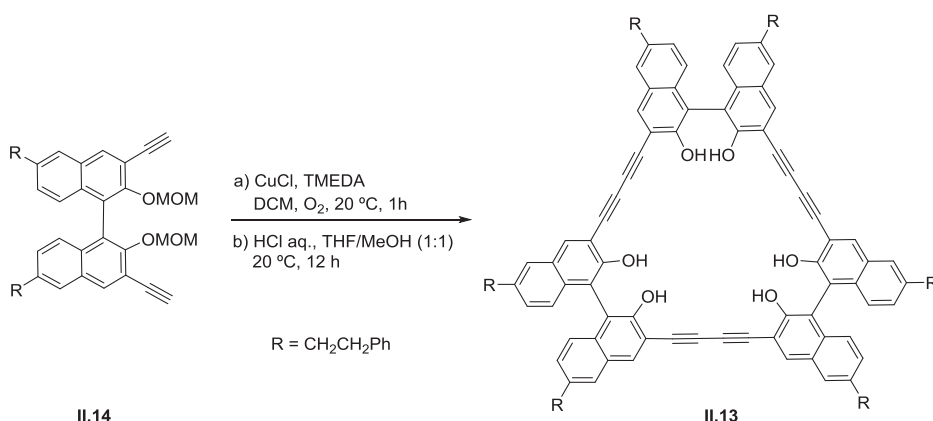
Fallis¹³ ha descrito la síntesis del ciclofano helicoidal **II.11**, utilizando un doble acoplamiento oxidativo de Eglinton en el bis-alkino que se genera *in-situ* a partir del derivado sililado **II.12** (Esquema II.6).



Esquema II.6

¹³ Heuft, M. A.; Collins, S. K.; Fallis, A. G. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1911.

Finalmente, Diederich ha descrito la síntesis de los ciclofanos macrocíclicos **II.13**, por acoplamiento oxidativo del bis-alquino **II.14**, utilizando las condiciones de Hay (CuCl, TMEDA, O₂, DCM, 20 °C) (Esquema II.7). Los trímeros de tipo **II.13** presentan alta diastereo y enantioselectividad en el reconocimiento de carbohidratos.¹⁴

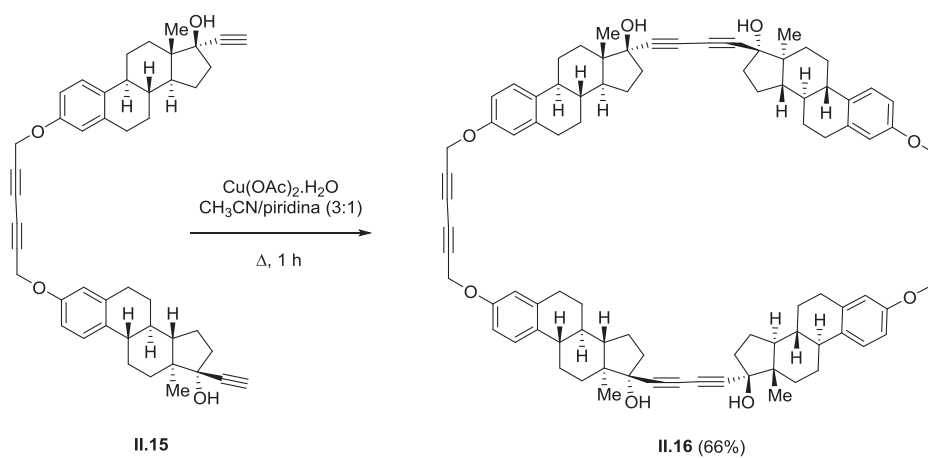


Esquema II.7

Por lo que se refiere a la síntesis de macrociclos basados en productos naturales mediante el acoplamiento oxidativo de alquinos, hasta donde nosotros sabemos, el único antecedente se debe a nuestro grupo de investigación.¹⁵ El tratamiento del bis-alquino **II.15** en las condiciones de Eglinton condujo con excelente rendimiento al macrociclo **II.16**, constituido por cuatro unidades de estrona (Esquema II.8).

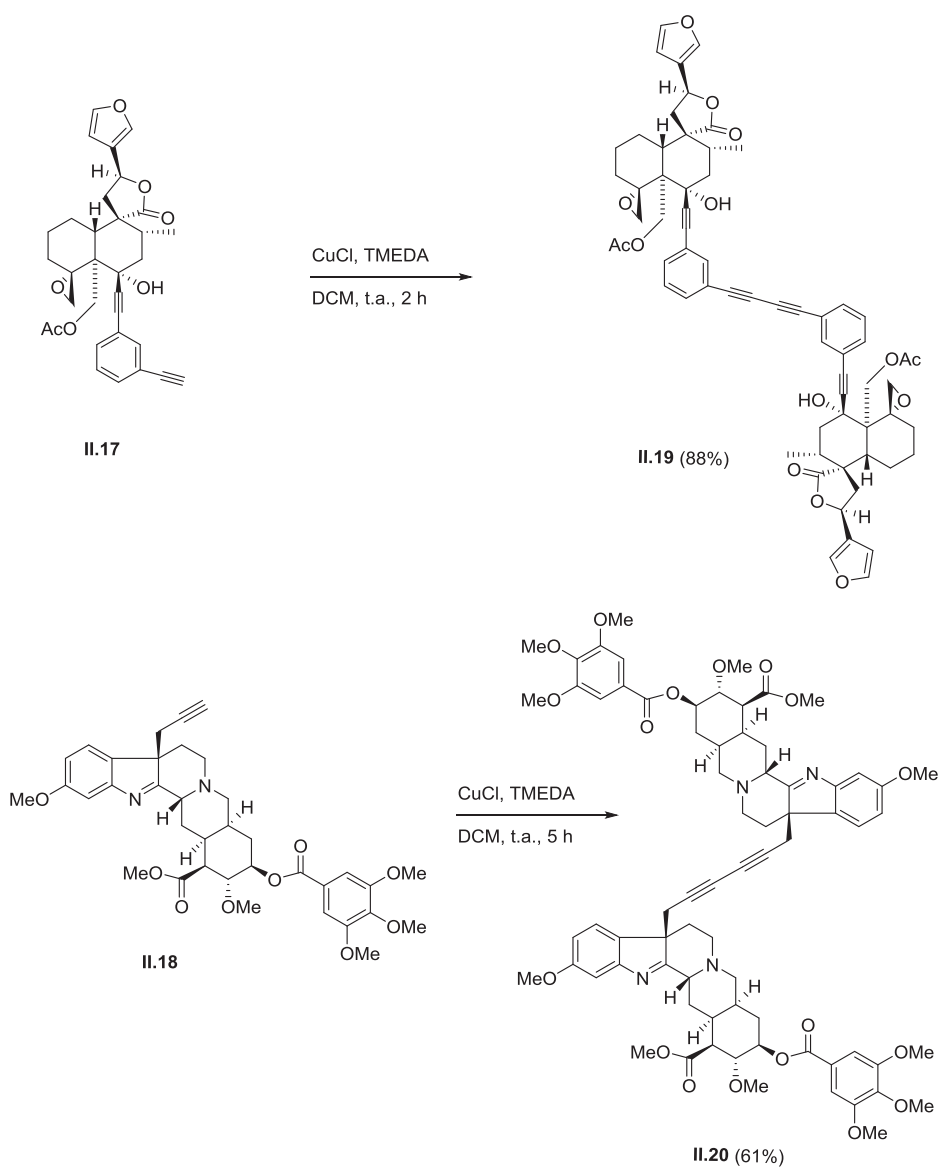
¹⁴ Bähr, A.; Droz, A. S.; Püntener, M.; Neidlein, U.; Anderson, S.; Seiler, P.; Diederich, F. *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 1931.

¹⁵ Montenegro, H. E.; Ramírez-López, P.; de la Torre, M. C.; Asenjo, M.; Sierra, M. A. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3798.



Esquema II.8

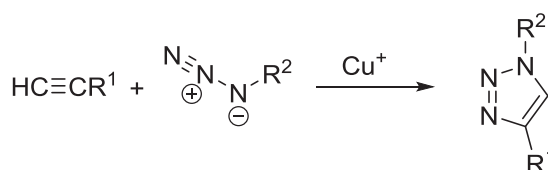
Siguiendo esta metodología, nuestro grupo ha descrito la síntesis de distintos compuestos de cadena abierta basados en productos naturales densamente funcionalizados, usando la reacción de acoplamiento de Glaser-Eglinton. Así, por ejemplo, el tratamiento de los alquinos **II.17** y **II.18**, derivados del diterpeno 19-acetilnaphalina y del alcaloide reserpina respectivamente, con un exceso de Cu(I), en presencia de TMEDA, conduce a los híbridos **II.19** y **II.20** con excelentes rendimientos (Esquema II.9).



Esquema II.9

II.1.2 Cicloadición de alquinos y azidas catalizada por Cu (CAACu)

La cicloadición 1,3-dipolar de azidas y alquinos, descrita por Huisgen hace más de 40 años,¹⁶ es una reacción cuya regioquímica puede controlarse cuando se cataliza por Cu(I). El proceso catalítico es 10^7 veces más rápido que la reacción no catalizada¹⁷ (Esquema II.10). Esta cicloadición constituye el ejemplo más relevante de la aplicación del concepto de “Click Chemistry” introducido por Sharpless en 2001.¹⁸ Este proceso debe su utilidad fundamentalmente a la facilidad con la que las azidas y los alquinos se pueden introducir en una molécula, a su compatibilidad con múltiples grupos funcionales y a la inercia química que presenta el anillo de triazol generado en el proceso. Esto le convierte en una reacción extremadamente versátil, para la construcción de moléculas complejas.¹⁹



Esquema II.10

La formación de 1,2,3-triazoles 1,4-disustituidos a partir de azidas orgánicas y alquinos terminales catalizada por Cu(I) es un proceso

¹⁶ Huisgen, R.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1963**, *2*, 565.

¹⁷ (a) Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057. (b) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596. Para una revisión sobre las cicloadiciones 1,3-dipolares catalizadas por cobre enantioselectivas véase: (c) Stanley, L. M.; Sibi, M. P. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2887.

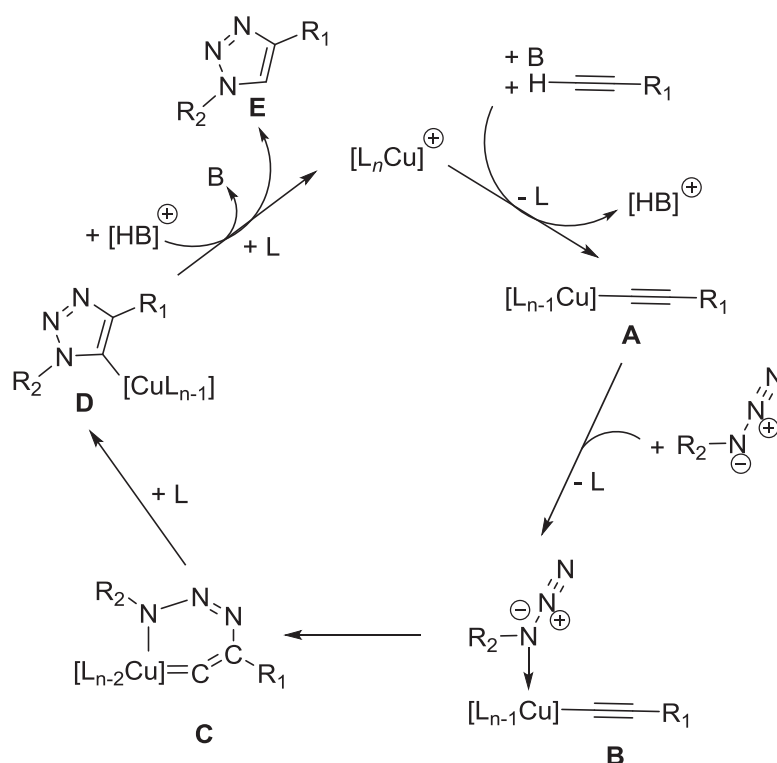
¹⁸ Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004.

¹⁹ Revisiones: (a) Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *Drug Discovery Today* **2003**, *8*, 1128. (b) Bock, V. D.; Hiemstra, H.; Van Maarseveen, J. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 51. (c) Binder, W. H.; Sachsenhofer, R. *Macromol. Rapid Commun.* **2007**, *28*, 15. (d) Lutz, J. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 1018. (e) Gil, M. V.; Arévalo, M. J.; López, O. *Synthesis* **2007**, 1589. (f) Meldal, M.; Tornøe, C. W. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952. (g) Moses, J. E.; Moorhouse, A. D. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1249.

extraordinariamente robusto. Puede realizarse en una amplia variedad de condiciones experimentales y prácticamente con cualquier fuente de Cu(I). Excluyendo la desproporción del catalizador de Cu(I) o su oxidación a Cu(II), los productos de reacción se forman normalmente con elevados rendimientos. El factor decisivo en estas reacciones es mantener niveles elevados de Cu(I) durante toda la reacción. Por este motivo generalmente se utiliza una fuente de Cu(II) en presencia de un agente reductor, como el ascorbato. En estas condiciones de reacción, no se produce el acoplamiento oxidativo del alquino, y la reacción no es sensible ni al aire ni a cambios de pH entre 4 y 12.

El esclarecimiento del mecanismo de reacción ha sido difícil, debido en parte a la cantidad de complejos que puede formar el Cu(I) con alquinos.²⁰ Inicialmente, Sharpless propuso la participación de especies de Cu(I) mononucleares (Esquema II.12).^{17b} Según esta propuesta mecanística, en primer lugar se produce la desprotonación del alquino terminal, por acción de la base presente en el medio, y la formación de un complejo de tipo σ con la especie catalítica de Cu(I) (**A**). A continuación la azida se coordina al mismo centro metálico generándose una especie **B**, en la que se genera el enlace C-N, con formación concomitante de un doble enlace entre el Cu y el carbono C-1 del acetileno. De esta manera se genera un metalacido de Cu(III) de seis eslabones (**C**), que experimenta una contracción de anillo en la que se libera el triazol de Cu(I) (**D**). La protonación de **D** conduce al triazol **E**, producto de la reacción.

²⁰ Para una revisión de los estudios sobre el mecanismo de la reacción de adición de alquinos y la cicloadición de Huisgen de azidas y alquinos catalizada por cobre (CAACu) ver: Berg, R.; Straub, B. F. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, 9, 2715.



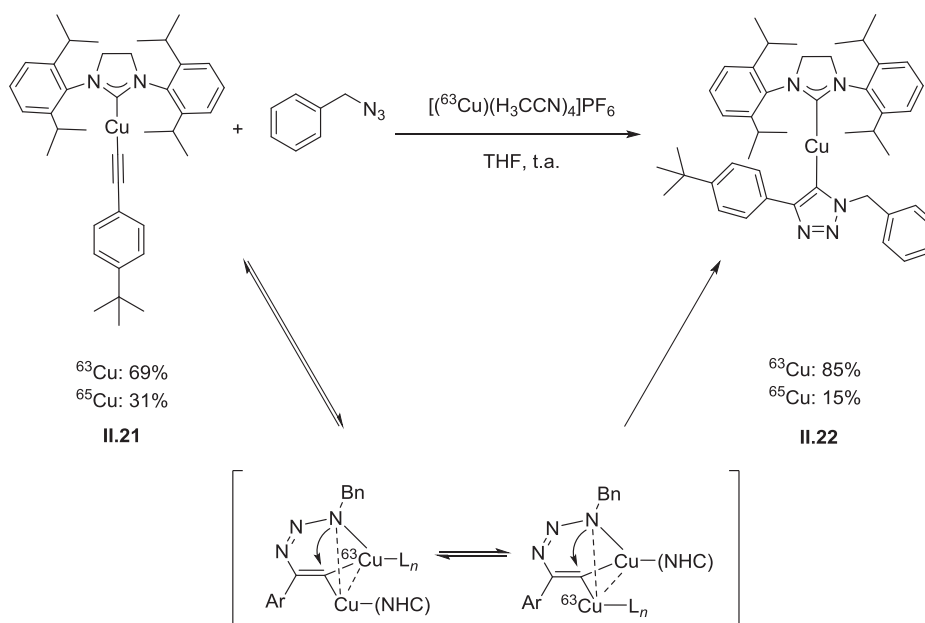
Esquema II.11

Más tarde, Fokin y Finn, basándose en el hecho experimental de que la velocidad de reacción es de segundo orden con respecto a la concentración de complejo de Cu(I), formularon un mecanismo en el que se propone la participación de especies de Cu(I) dinucleares.²¹ Esta hipótesis se ha demostrado recientemente, utilizando estudios de marcaje isotópico,²² en la reacción del carbeno *N*-heterocíclico de cobre **II.21** con bencilazida, en presencia del catalizador de Cu(I) $[(^{63}\text{Cu})(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$ enriquecido en ^{63}Cu . El triazol resultante de la reacción **II.22** tiene una composición isotópica $^{63}\text{Cu}:^{65}\text{Cu}$ de 85:15, mientras que la composición isotópica natural del carbeno de partida **II.22** $^{63}\text{Cu}:^{65}\text{Cu}$ es de 69:31 (Esquema II.12). Este enriquecimiento se

²¹ Lewis, W. G.; Magallon, F. G.; Fokin, V. V.; Finn, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9152.

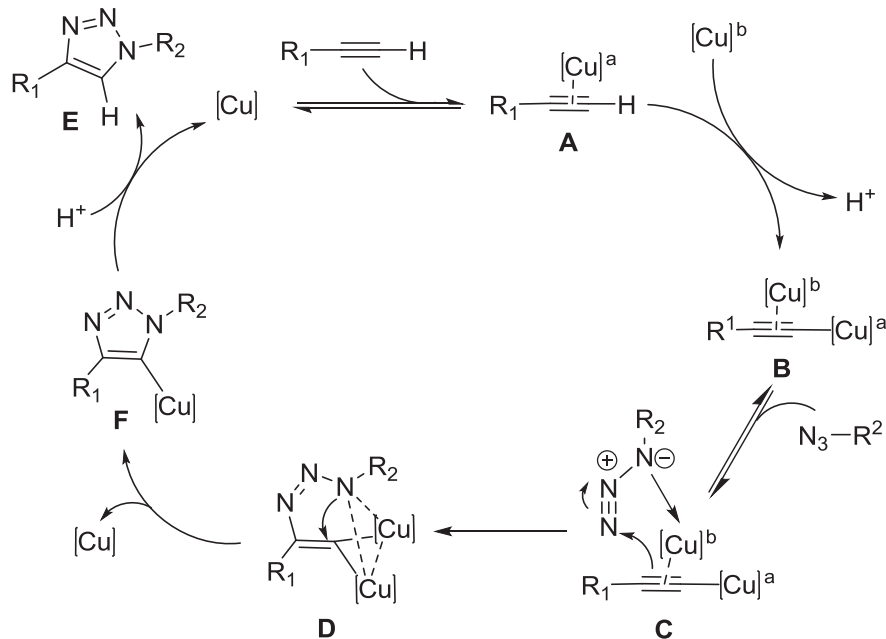
²² Worrell, B. T.; Malik, J. A.; Fokin, V. V. *Science* **2013**, *340*, 457.

ha explicado considerando la participación de especies dinucleares de Cu(I), en las que se produce un intercambio rápido de ligando.



Esquema II.12

El mecanismo basado en estos experimentos propuesto por Fokin²² se recoge en el Esquema II.13. En primer lugar se forma un complejo de tipo π (**A**) entre la especie de Cu(I) y el alquino, en el que se favorece la desprotonación del alquino, formándose un nuevo complejo **B** con un enlace adicional cobre-acetiluro de tipo σ , que constituye el complejo catalíticamente activo. A continuación se produce la coordinación reversible de la azida al cobre con enlace de tipo π , dando lugar al intermedio **C**, en el que ocurre la formación del primer enlace C–N, generándose el intermedio de cobre dinuclear **D**. Finalmente, el intermedio **D** conduce al producto de reacción **E** a través del 1,2,3-triazolil-4-cobre **F** (Esquema II.13).



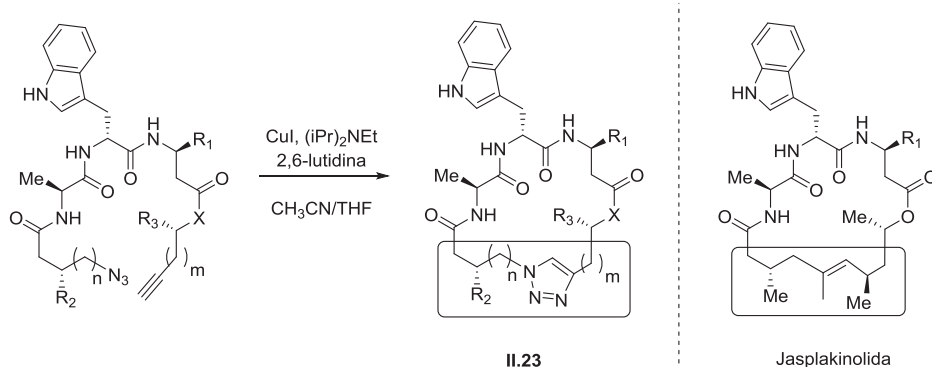
Esquema II.13

La eficacia y compatibilidad de esta reacción con distintos grupos funcionales ha hecho que su aplicación se extienda a campos como la química de polímeros y materiales,^{19c, 19d} a la síntesis de bioconjugados y al marcaje *in vivo* de biomoléculas.^{19g} El empleo de la reacción de CAACu en la modificación estructural de productos naturales ha crecido exponencialmente en los últimos años.^{19f, 23} Esta estrategia permite obtener compuestos estructuralmente diversos, basados en los productos naturales de partida, de una manera rápida y eficaz. Por otro lado, el anillo de triazol es inerte a la degradación metabólica y puede formar enlaces de hidrógeno. Estas propiedades, unidas a su relativa planaridad y elevada polaridad, hacen del anillo de 1,2,3-triazol una alternativa muy atractiva para conectar diferentes

²³ Agalabe, S. G.; Maujan, S. R.; Pore, V. S. *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 2696.

fragmentos naturales.²⁴ Por este motivo la reacción de CAACu también se ha utilizado en la síntesis de compuestos macrocíclicos análogos de productos naturales con actividad biológica. A continuación se recogen algunos ejemplos.

Esta metodología ha sido especialmente utilizada en la síntesis de peptidomiméticos.²⁵ Waldmann²⁶ ha descrito la síntesis de una librería de péptidos macrocíclicos (**II.23**) análogos del ciclodepsido jasplakinolida (Esquema II.15). Este compuesto, de origen marino, tiene actividad citotóxica y antitumoral.²⁷ La macrociclación se lleva a cabo utilizando la reacción de cicloadición intramolecular, obteniéndose los péptidos cíclicos con rendimientos del 57 al 92%.



Esquema II.14

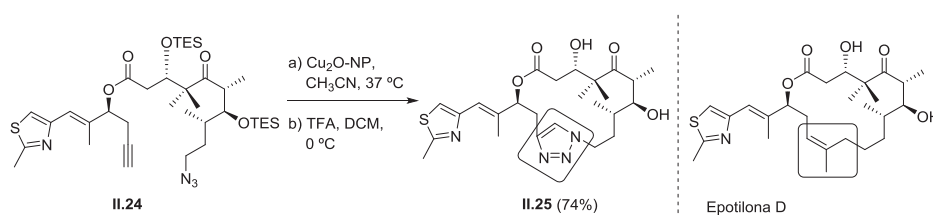
²⁴ Dalvie, K. D.; Kalgutkar, A. S.; Khojasteh-Bakht, S. C.; Obach, R. S.; O'Donnell, J. P. *Chem. Res. Toxicol.* **2002**, *15*, 269.

²⁵ Yu, L.; Burgess, K. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1674.

²⁶ Hu, T. S.; Tannert, R.; Arndt, H. D.; Waldmann, H. *Chem. Commun.* **2007**, 3942.

²⁷ (a) Crews, P.; Manes, L. V.; Boehler, M. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2797. (b) Zabriskie, T. M.; Klocke, J. A.; Ireland, C.M.; Marcus, A. H.; Molinski, T. F.; Faulkner, D. J.; Xu, C.; Clardy, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3123.

Recientemente, en una aproximación similar, se ha descrito la síntesis de análogos de epotilona D.²⁸ En este caso, el tratamiento del precursor de cadena abierta **II.24**, en presencia de nanopartículas de Cu₂O produce el macrociclo **II.25** con un 74% de rendimiento (Esquema II.15). Sin embargo, el cambio conformacional que imprime el fragmento de triazol se traduce en una disminución de la actividad anticancerosa.

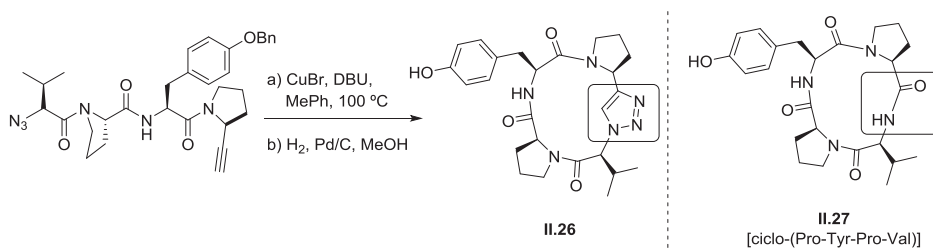


Esquema II.15

Maarseveen²⁹ ha descrito la síntesis del macrociclo **II.26**, análogo del ciclotetrapéptido de origen natural **II.27** [ciclo-(Pro-Tyr-Pro-Val)], que es un inhibidor potente de tirosinasa. El derivado sintético **II.26**, en el que se ha sustituido un enlace peptídico por un anillo de triazol, conserva la actividad biológica (Esquema II.16). En este caso, la formación del macrociclo **II.26** solamente tuvo lugar a 110 °C; la reacción a temperatura ambiente dio lugar a mezclas de oligómeros de alto peso molecular.

²⁸ Duan, X.; Zhang, Y.; Ding, Y.; Lin, J.; Kong, X.; Zhang, Q.; Dong, C.; Luo, G.; Chen, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 500.

²⁹ (a) Bock, V. D.; Perciaccante, R.; Jansen, T. P.; Hiemstra, H.; Van Maarseveen J. H. *Org. Lett.* **2006**, 8, 919. (b) Bock, V. D.; Speijer, D.; Hiemstra, H.; Van Maarseveen, J. H. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 971.

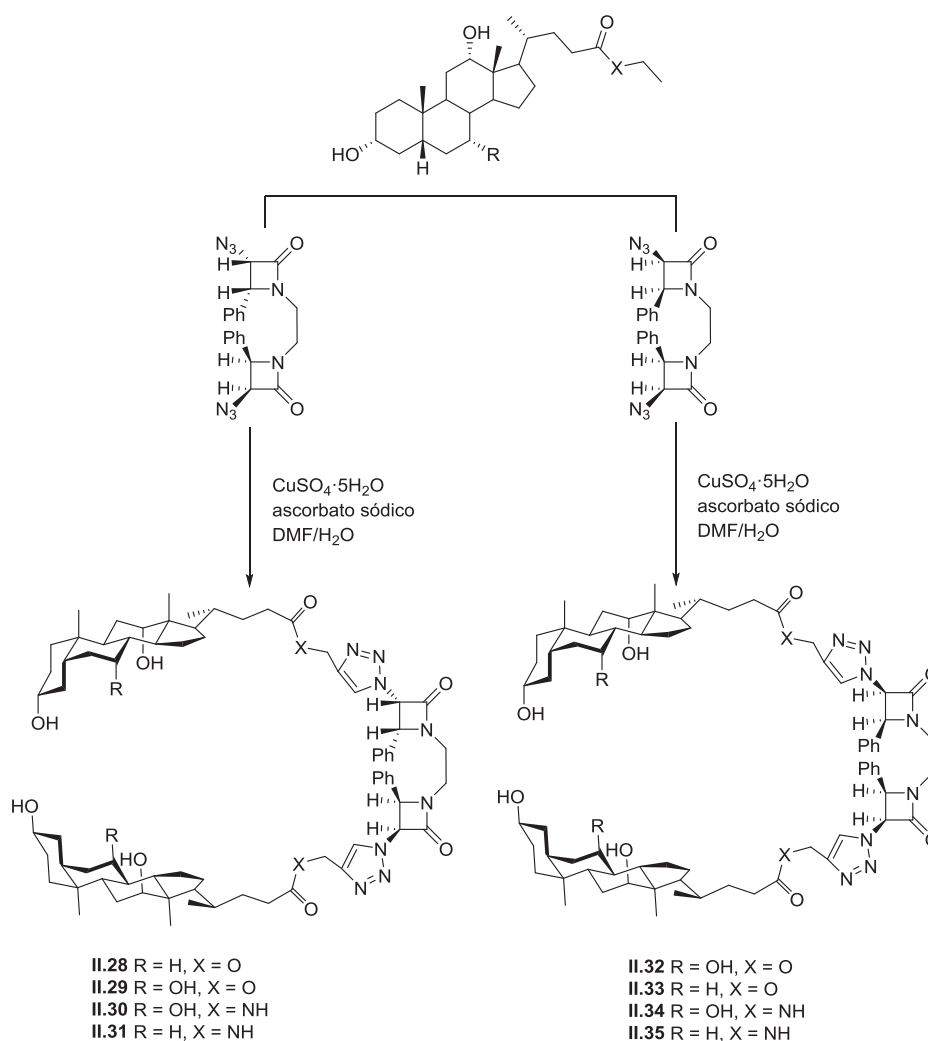


Esquema II.16

Por lo que se refiere a reacciones análogas para preparar derivados de terpenos y esteroides, el empleo de la reacción de CAACu ha sido revisado recientemente.³⁰ Hazra ha sintetizado una serie de bioconjugados derivados de ácidos biliares y bis-β-lactamas unidos por un fragmento de 1,2,3-triazol (Esquema II.17).³¹ Casi todos ellos muestran actividad fungicida frente a diferentes patógenos humanos como *C. albicans* o *C. neoformans*, y frente a patógenos de plantas como *F.oxyporum*; en concreto, el dímero **II.28** tiene una actividad comparable a la anfotericina B. Estos dímeros derivados de ácidos biliares pueden representar una alternativa en el control de patógenos.

³⁰ Hu, J.; Lu, J. R.; Ju, Y. *Chem. Asian J.* **2011**, 6, 2636.

³¹ (a) Vatmurge, N. S.; Hazra, B. G.; Pore, V. S. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 3823. El anillo β-lactámico en combinación con el fragmento de 1,2,3-triazol está presente en numerosos fármacos antibióticos, ver: (b) Journet, M.; Cai, D.; Kowal, J. J.; Larsen, R. D. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 9117.

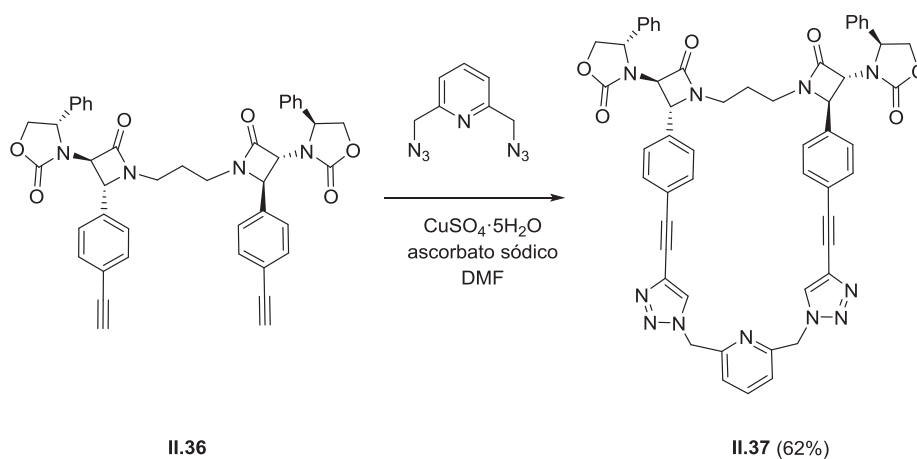


Esquema II.17

Posteriormente, nuestro grupo de investigación ha descrito la síntesis de una serie de macrociclos diastereoméricamente o enantioméricamente puros derivados de bis-β-lactamas por reacción de CAACu.³² Así, por ejemplo, el

³² Pellico, D.; Gómez-Gallego, M.; Ramírez-López, P.; Mancheño, M. J.; Sierra, M. A.; Torres, M. R. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 1592.

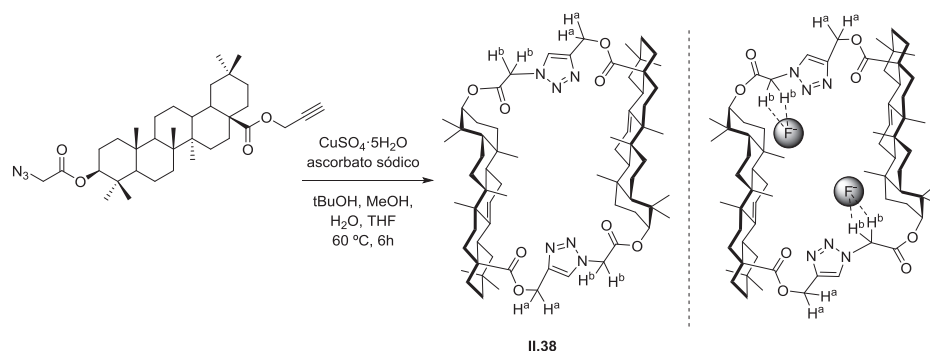
bisalquino-bis-β-lactama **II.36** conduce al macrociclo **II.37** con un 62% de rendimiento.



Esquema II.18

Recientemente, se ha descrito la síntesis del macrociclo dimérico **II.38** derivado del ácido oleanólico, que se comporta como receptor de aniones fluoruro.³³ (Esquema II.19)

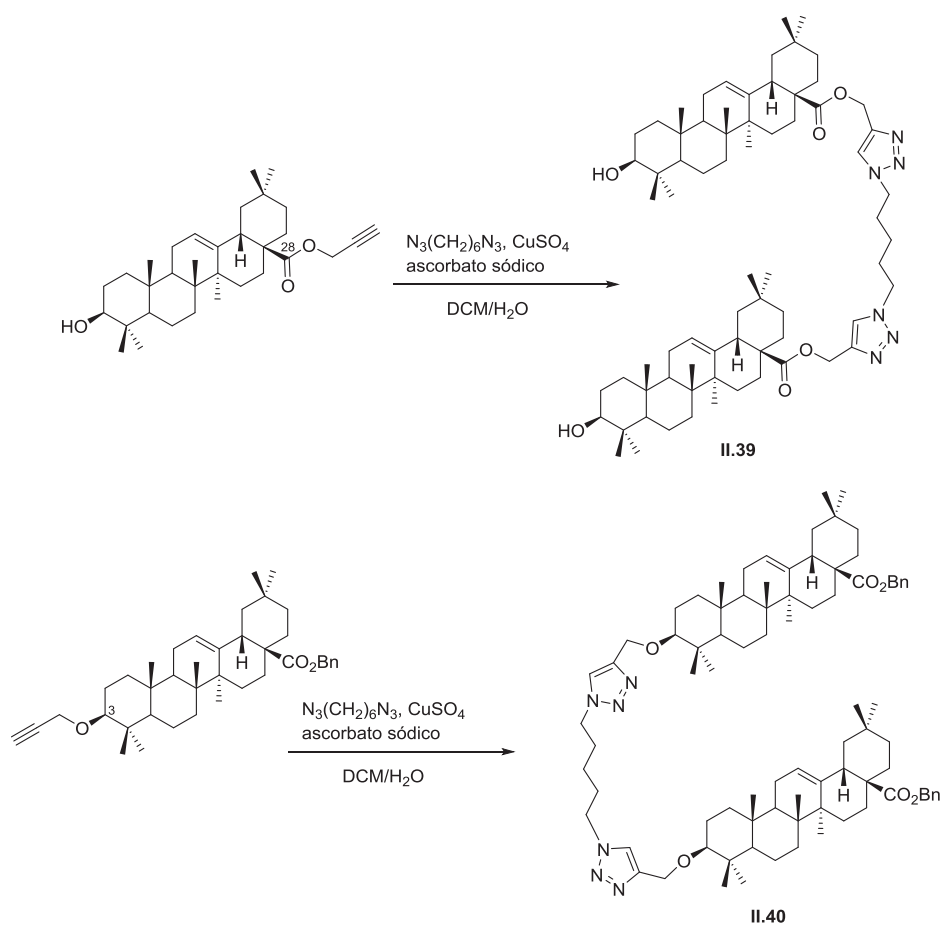
³³ Hu, J.; Li, R. F.; Lu, J. R.; Ju, Y. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 4211.



Esquema II.19

Aunque en menor medida, los triterpenos también se han utilizado en la síntesis de bioconjugados. Al igual que los esteroides, presentan un esqueleto quiral y rígido, diferentes centros reactivos y, muchos de ellos, importantes propiedades biológicas. Un ejemplo lo constituyen los dímeros de ácido oleanólico sintetizados por Xie (Esquema II.20).³⁴ En este caso se sintetizan los dímeros **II.39** y **II.40** en los que los fragmentos de triterpeno están unidos por las posiciones C-28 y C-3, respectivamente, a través de un fragmento de bis-triazol. Ambos derivados tienen actividad como inhibidores de glicógenofosforilasas.

³⁴ Cheng, K. G.; Liu, J.; Sun, H. B.; Xie, J. *Chem. Biodiversity* **2010**, 7, 690.

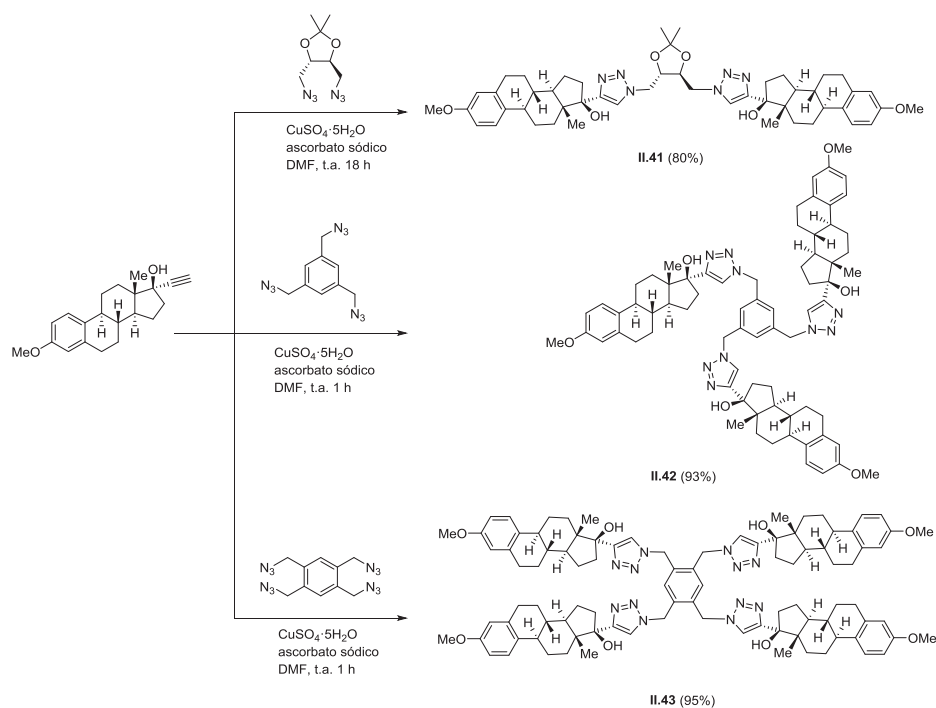


Esquema II.20

Los compuestos macrocíclicos basados en terpenos o esteroides en los que el anillo de 1,2,3-triazol forma parte del mismo son escasos. Nuestro grupo de investigación fue el primero en describir la síntesis de compuestos macrocíclicos, derivados de estrona, con anillos de triazol formando parte del macrociclo.³⁵

³⁵ Apartado II.2.1 "Síntesis de macrocíclicos derivados de estrona" de esta Memoria.

Paralelamente, nuestro grupo de investigación ha descrito la síntesis de distintos compuestos abiertos (**II.41-II.43**) basados en esteroides y diferentes azidas (Esquema II.21).¹⁵



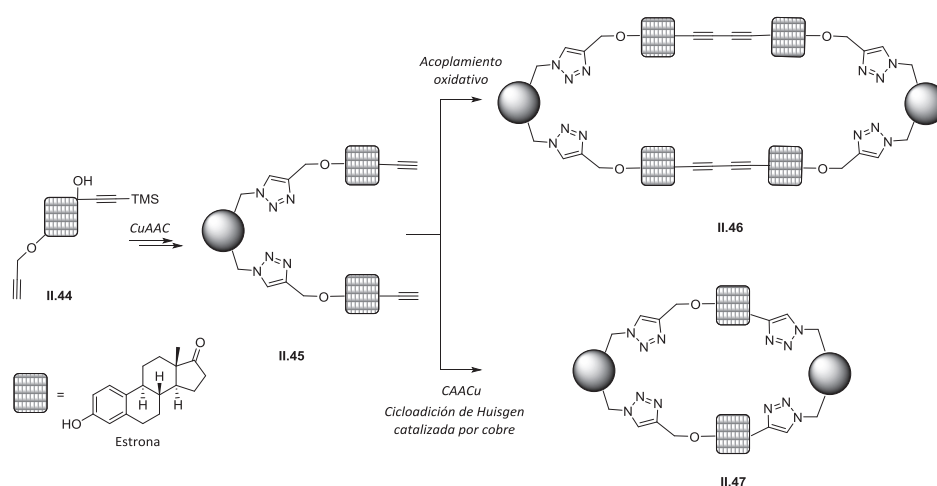
Esquema II.21

II.2 Discusión de resultados

II.2.1 Síntesis de macrociclos derivados de estrona

En este apartado se describe la síntesis de macrociclos derivados de estrona mediante dos aproximaciones complementarias. En ambas secuencias se utiliza, en primer lugar, una reacción de CAACu entre el alquino **II.44**, derivado de estrona, y diferentes diazidas. Esta reacción permite acceder a bis-alquinos terminales con estructuras **II.45**, que son intermedios comunes a ambas aproximaciones. En la primera de ellas, los intermedios **II.45** se hacen reaccionar en las condiciones del acoplamiento oxidativo de alquinos, obteniéndose los macrociclos de tipo **II.46** (Esquema II.22). En la segunda aproximación, los bis-alquinos terminales **II.45** se hacen reaccionar de nuevo con una bis-azida en una reacción de CAACu, obteniéndose una nueva familia de macrociclos con estructura general **II.47**. La ventaja de esta metodología,

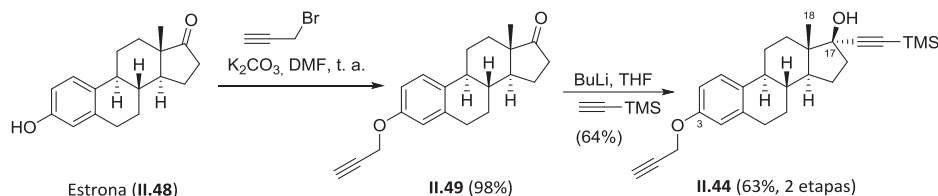
además de utilizar un proceso de tipo “click”, radica en su carácter modular, que permite variar la naturaleza de los componentes de la reacción. Si se considera la cantidad de productos naturales diferentes, adecuados para ser utilizados en esta metodología, el número de macrociclos estructuralmente diferentes a los que se puede acceder es enorme. Además, hay que tener en cuenta que la naturaleza de las diazidas es un punto adicional de generación de diversidad estructural.



Esquema II.22

II.2.1.1 Síntesis de las semicavidades II.45

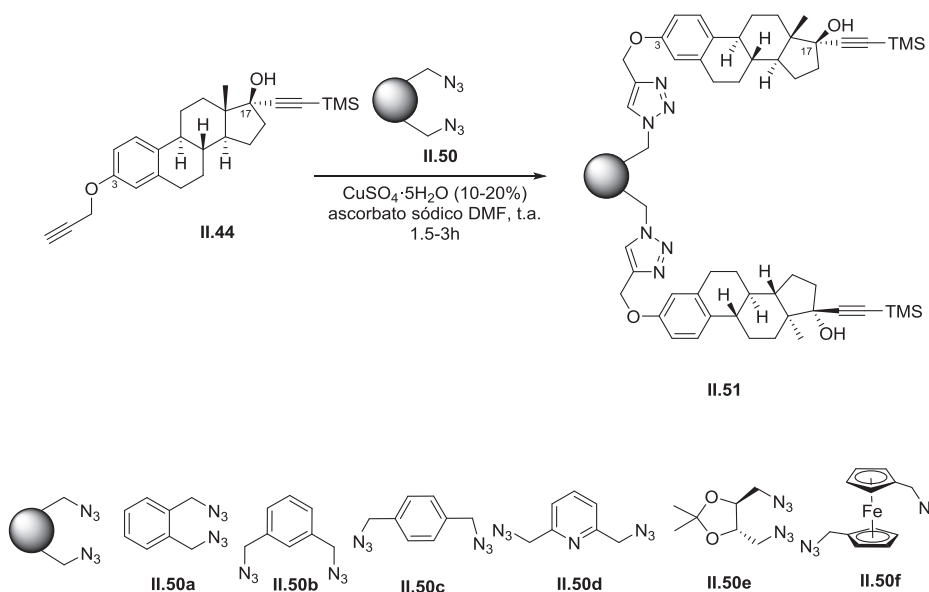
En primer lugar se llevó a cabo la síntesis del bis-alkino **II.44** a partir de estrona (Esquema II.23). El tratamiento de estrona (**II.48**) con bromuro de propargilo y K_2CO_3 en DMF, a temperatura ambiente, conduce al alquino **II.49** con rendimiento prácticamente cuantitativo (Esquema II.23). El tratamiento de **II.49** con trimetilsililacetiluro de litio, preparado *in situ* por reacción de trimetilsililacetileno con *t*-BuLi, condujo al alcohol propargílico **II.44**, como único producto de reacción, con un rendimiento del 64% (Esquema II.23).



Esquema II.23

La configuración del carbono cuaternario C-17 se determinó por comparación de su espectro de ^{13}C -RMN con el del mestanol.³⁶ Ambos compuestos presentan desplazamientos químicos análogos para los carbonos del anillo de ciclopentano, lo que implica que tienen la misma configuración en el carbono C-17 y que la adición de acetiluro de litio al grupo cetona de **II.49** se produce por la cara α . Por tanto, el derivado de estrona **II.44** tiene la estructura que se representa en la fórmula y dispone de un resto alquino terminal en el carbono C-3 y un alquino bloqueado como trimetilsilil derivado en posición C-17. De esta forma se puede llevar a cabo la primera reacción de cicloadición con bisazidas catalizada por cobre sobre al alquino de la posición C-3 de la estrona, para obtener las semicavidades quirales con estructura general **II.51** (Esquema II.24). En todos los casos, se hicieron reaccionar dos equivalentes de alquino **II.44** con un equivalente de diazida (**II.50**) en presencia de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ y ascorbato sódico, en DMF a temperatura ambiente.

³⁶ (a) Sedee, A. G. J.; Beijersbergen van Henegouwen, G. M. J. B.; de Vries, M. E.; Erkelens, C. *Steroids*, **1985**, 45, 101. (b) Choudhary, M. I.; Musharraf, S. G.; Siddiqui, Z. A.; Khan, N. T.; Ali, R. A.; Atta-ur-Rahman *Chem. Phar. Bull.* **2005**, 53, 1011.



Esquema II.24

En estas condiciones, la reacción de **II.44** con las diazidas aromáticas regioisómeras **II.50a-II.50c** condujo a los dímeros de estrona **II.51a-II.51c** con rendimientos del 85%, 71% y 77%, respectivamente (Figura II.1). Igualmente, la diazida **II.50d**, derivada de piridina, condujo con buen rendimiento (63%) al correspondiente dímero **II.51d**. La reacción de cicloadición de Huisgen catalizada por cobre también es compatible con diazidas alifáticas, como la derivada de taddol (**II.50e**), y con diazidas organometálicas, como la derivada de ferroceno (**II.50f**). En estos casos los productos de reacción se obtienen con buenos rendimientos (77% y 67%, respectivamente) (Figura II.1).

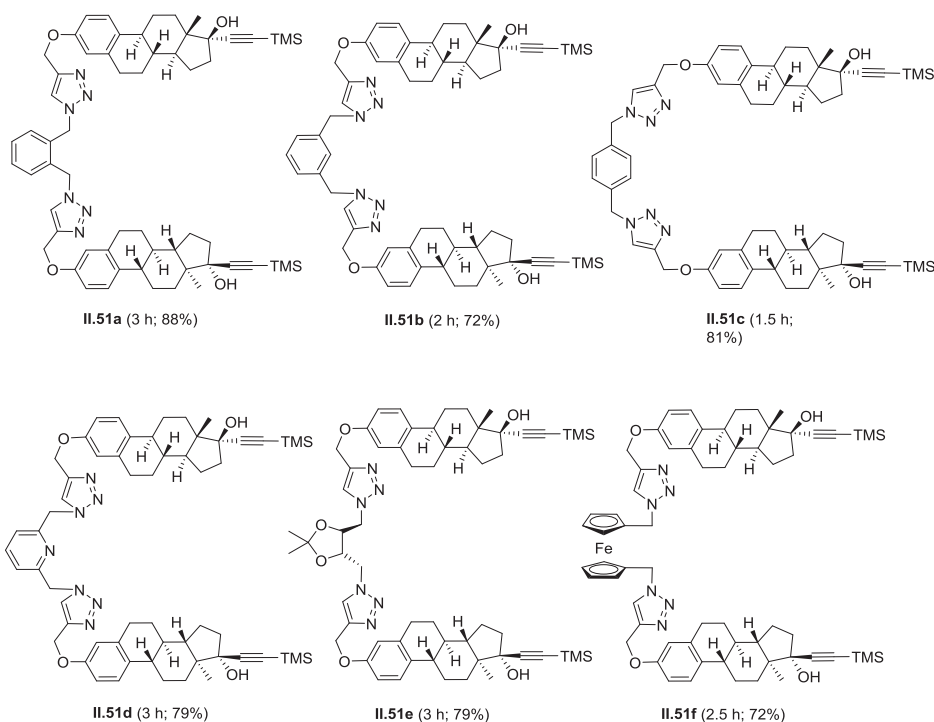
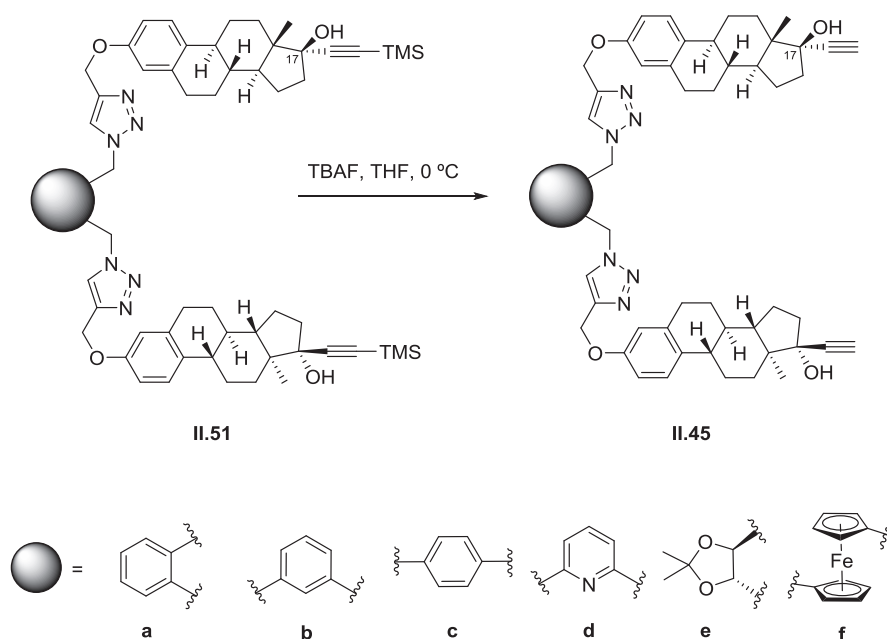


Figura II.1

Por lo que se refiere a las estructuras de los dímeros **II.51a-II.51f**, los análisis de espectrometría de masas confirman que contienen dos fragmentos derivados de estrona, dos anillos de triazol y un espaciador cuya naturaleza depende de la diazida utilizada. Los dímeros **II.51a-II.51f** presentan un eje de simetría C_2 y por tanto sus espectros de RMN muestran señales que corresponden a la mitad de la molécula. Los espectros de ^1H -RMN ponen de manifiesto la ausencia de la señal correspondiente al grupo propargilo terminal en el carbono C-3 del producto de partida **II.44** (2.51 ppm). En su lugar, se observa la aparición de una señal singlete en torno a 7.7-7.5 ppm, según cada uno de los derivados **II.51**, que corresponde al protón aromático del anillo de triazol. Por otro lado, los espectros de ^{13}C -RMN se caracterizan por la aparición de dos señales entre 145.2-144.5 ppm y 122.4-124.6 ppm,

respectivamente, asignadas a los carbonos del anillo de triazol; además, aparece otra señal en torno a 62.1-61.8 ppm que corresponde al grupo CH₂ del espaciador unido al anillo de triazol.

Una vez obtenidos los dímeros **II.51a-II.51f** se procedió a eliminar los grupos TMS situados sobre los fragmentos acetilénicos en los carbonos C-17. El tratamiento de los dímeros **II.51a-II.51f** con fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) a 0 °C condujo a las semicavidades **II.45a-f** con rendimientos que oscilan entre el 63-85% (Esquema II.25).



Esquema II.25

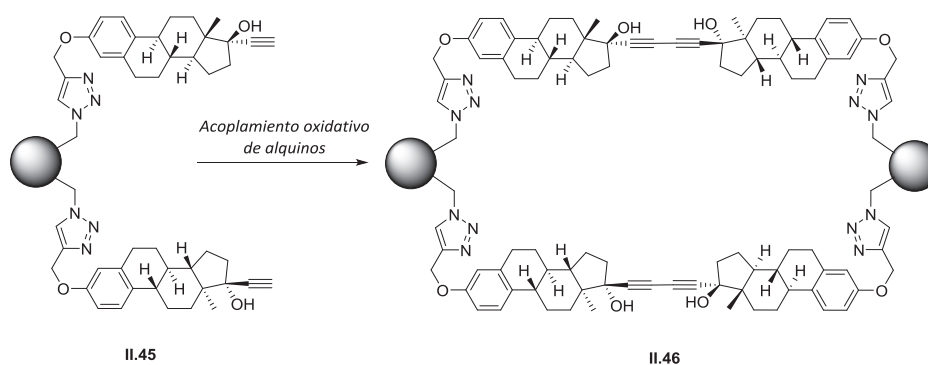
Las estructuras de los *bis*-alquinos terminales **II.45a-II.45f** se establecieron inequívocamente en base a sus datos espectroscópicos. Los espectros de ¹H-RMN de los compuestos **II.45a-II.45f** son prácticamente idénticos a los de sus precursores **II.51a-II.51f**, excepto por la desaparición de la señal correspondiente al grupo TMS, y la aparición de una señal a 2.59 ppm

perteneciente al hidrógeno del alquino terminal. Por otro lado, los espectros de ^{13}C -RMN muestran la desaparición de la señal alrededor de 0.0 ppm perteneciente al TMS y el apantallamiento del carbono terminal del triple enlace de 90.0 a 75.0-74.0 ppm.

Los compuestos **II.45** son intermedios comunes a las dos aproximaciones para la síntesis de macrociclos que se están desarrollando en este apartado. A continuación se describe la síntesis de macrociclos mediante el acoplamiento oxidativo de alquinos terminales.

II.2.1.2 Síntesis de macrociclos **II.46** vía acoplamiento oxidativo de alquinos

En este apartado se describe la síntesis de macrociclos diméricos derivados de estrona a partir de las semicavidades **II.45**, mediante el acoplamiento oxidativo de alquinos promovido por cobre.^{3, 5} En este caso, los bis-alquinos **II.45** experimentan un doble acoplamiento oxidativo intermolecular que conduce a los correspondientes macrociclos **II.46** (Esquema II.26).



Esquema II.26

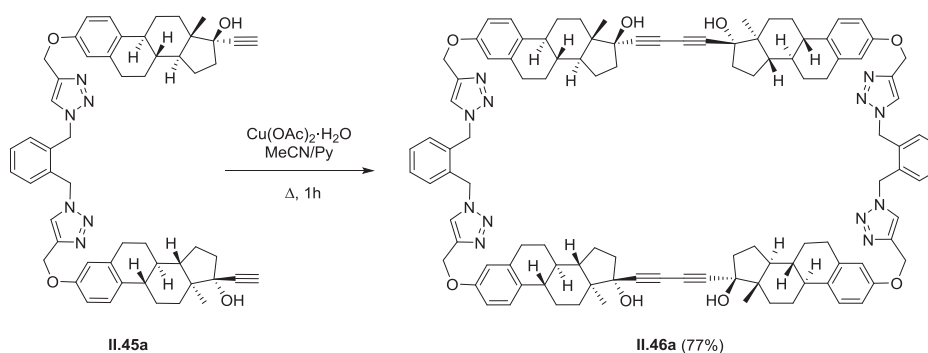
El acoplamiento oxidativo de alquinos promovido por cobre es irreversible, por lo que se refiere a la formación del enlace carbono-carbono. Por tanto, es un proceso controlado cinéticamente en el que la proporción de oligómeros de cadena abierta y compuestos macrocíclicos dependerá de las condiciones de reacción.

En primer lugar se estudió la reacción de dimerización del bis-alquino **III.45a** que tiene un anillo bencénico *orto*-disustituido como espaciador. El tratamiento de **II.45a** con un exceso de CuCl/CuCl₂ en piridina como disolvente, a temperatura ambiente durante 48 horas, según el procedimiento descrito por Höger³⁷ condujo exclusivamente a material polimérico. En las condiciones de Hay,⁵ CuCl, TMEDA, O₂, DCM, 20 °C, se obtuvo el mismo resultado. Sin embargo, cuando **II.45a** se hizo reaccionar con 5 equivalentes de Cu(OAc)₂ en una mezcla piridina/CH₃CN (1:3) en concentración 1x10⁻³ M, a 35 °C durante 2 días,³⁸ no se produjo material polimérico sino productos discretos que no fue posible purificar. El empleo de las condiciones de Eglinton modificadas por Whitlock³⁹, que consisten en llevar a cabo la reacción en una mezcla piridina/CH₃CN previamente calentada a reflujo durante 1 hora y a una concentración 2x10⁻³ M, condujo al macrociclo **II.46a** con un rendimiento del 77% en producto puro (Esquema II.27).

³⁷ Höger, S.; Meckenstock, A.; Pellen, H. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4556.

³⁸ Eglinton, G.; McCrae, W. *Adv. Org. Chem.* **1963**, 4, 225.

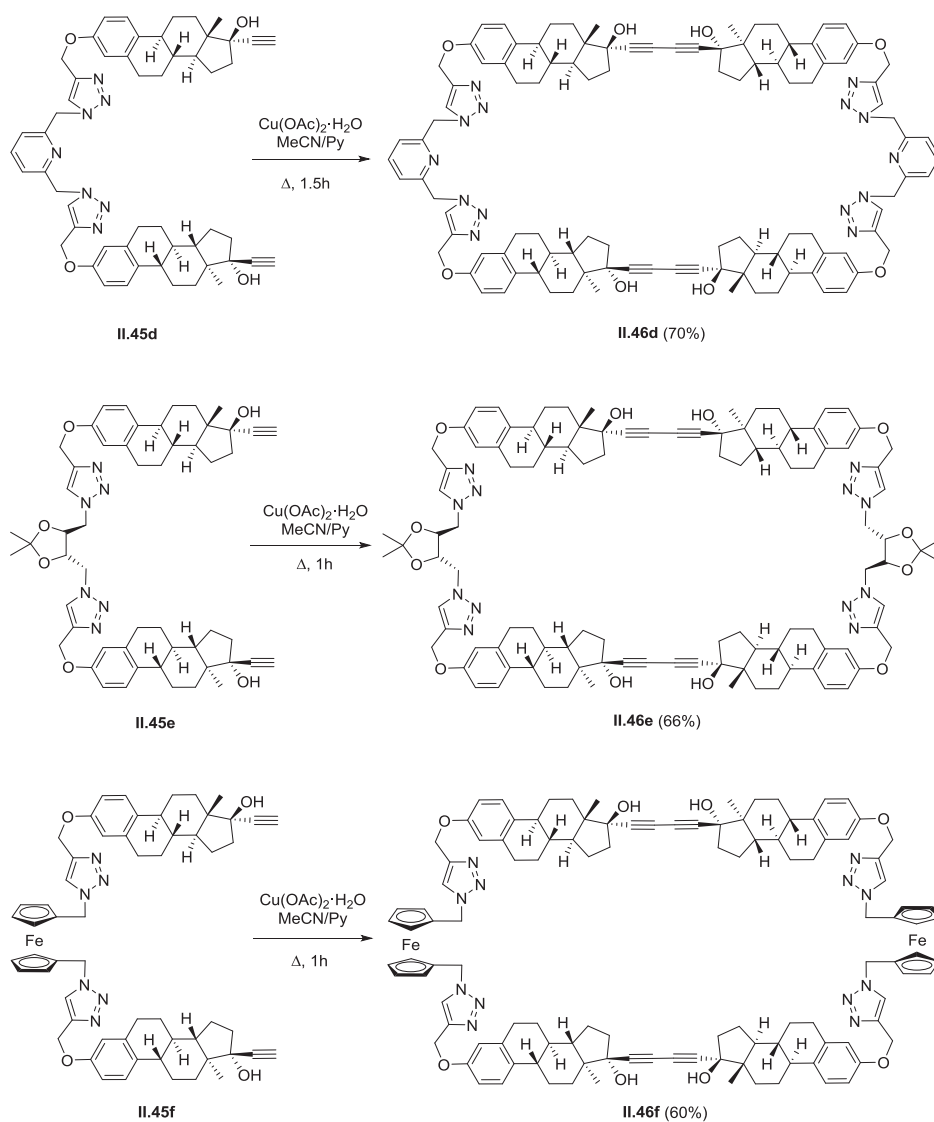
³⁹ Cloninger, M. J.; Whitlock, H. W. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6153.



Esquema II.27

Estas condiciones de reacción se utilizaron con los restantes bis-alquinos **II.45b-II.45f**. Sin embargo, los rendimientos fueron variables, dependiendo de la naturaleza del espaciador de los productos de partida. Así, los bis-alquinos **II.45b** y **II.45c**, con un anillo bencénico disustituido en posiciones *meta* y *para*, respectivamente, produjeron exclusivamente material polimérico en lugar de los deseados macrociclos.⁴⁰ Sin embargo, los bis-alquinos derivados de piridina, taddol y ferroceno (**II.45d**, **II.45e** y **II.45f**) condujeron a los correspondientes macrociclos **II.46d**, **II.46e** y **II.46f** con rendimientos de buenos a excelentes (60-77%) (Esquema II.28).

⁴⁰ Se ensayaron otras condiciones de reacción, pero en ningún caso se detectó la formación de macrociclos.



Esquema II.28

Las estructuras de los macrociclos se determinaron en base a sus datos espectroscópicos. En primer lugar, el análisis de espectrometría de masas de los productos de reacción, confirma que se trata de los dímeros de los correspondientes bis-alkinos de partida (ver parte experimental). Los

espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN son prácticamente idénticos a los de sus precursores **II.45a** y **II.45d-II.45f**. Como consecuencia de la existencia de dos ejes de simetría C_2 , los espectros de RMN presentan un único grupo de señales para los cuatro fragmentos de estrona, para los cuatro anillos de triazol y para los dos espaciadores. La diferencia más significativa, con relación a los bis-alquinos precursores, es la desaparición de la señal correspondiente al hidrógeno acetilénico a 2.59 ppm. Además, en el espectro de ^{13}C -RMN se observa el apantallamiento de las señales asignadas a los carbonos del triple enlace en los macrociclos; de 88.9-87.5 ppm a 85.1-83.3 ppm y de 75.0-74.0 ppm a 70.1-69.5 ppm.

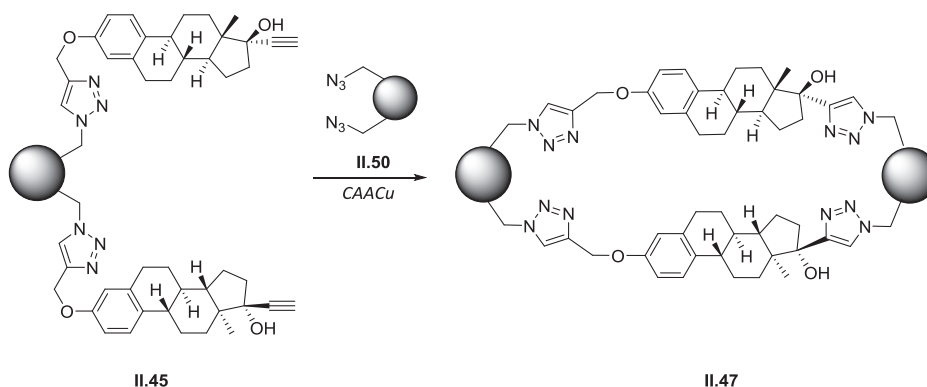
Es interesante destacar la diferencia de reactividad entre los bis-alquinos **II.45b** y **II.45c**, con un espaciador bencénico, que no conducen a los correspondientes macrociclos, y el bis-alquino **II.45d**, con un anillo de piridina como espaciador, que produce el macrociclo **II.46d** con un rendimiento del 70%. Esta diferencia de reactividad se puede atribuir a que las disposiciones *meta* y *para*, en las que se encuentran los alquinos terminales en los precursores **II.45b** y **II.45c**, no favorecen su aproximación para que se produzca el doble acoplamiento oxidativo intermolecular que conduciría a los macrociclos. En su lugar, se forman proporciones variables de material polimérico insoluble, derivado de acoplamientos intermoleculares. Sin embargo, el bis-alquino **II.45d** con un espaciador de piridina 2,6-disustituido que, desde un punto de vista topológico, es similar al fragmento de benceno 1,3-disustituido produce el macrociclo **II.46d** con excelente rendimiento. En este caso podría postularse la formación de un complejo de cobre entre los nitrógenos de los anillos de imidazol y de la piridina, forzando una conformación de las cadenas laterales lo que facilitaría el acoplamiento intramolecular de Glaser-Eglinton.⁴¹

⁴¹ Se han descrito complejos de este tipo en arilaciones catalizadas por cobre de heterociclos nitrogenados, amidas, carbamatos, derivados del ácido malónico: (a) Cristau, H.-J.; Cellier, P. P.;

Finalmente, hay que señalar que el macrociclo **II.46f** presenta dos núcleos de ferroceno en su estructura. La presencia simultánea de cuatro núcleos de estrona y dos núcleos metálicos de hierro hace que este macrociclo sea considerado como un derivado bioorganometálico.⁴²

II.2.1.3 Síntesis de los macrociclos **II.47** vía CAACu

Una vez demostrada la capacidad de los bis-alquinos **II.45** para producir macrociclos altamente simétricos, mediante un proceso de acoplamiento oxidativo intramolecular, abordamos la posibilidad de generar los macrociclos **II.47** mediante una reacción intramolecular de cicloadición 1,3-dipolar con diazidas, catalizada por cobre (Esquema II.29).

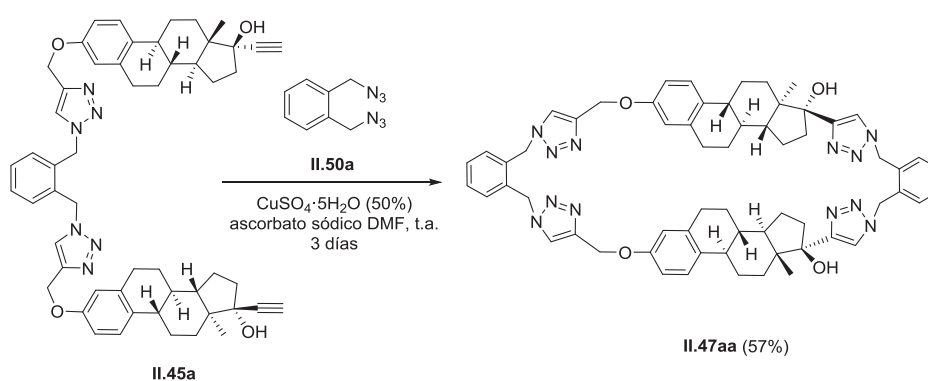


Esquema II.29

Spindler, J.-F.; Taillefer, M. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5607. (b) Jia, W. L.; McCormick, T. M.; Tao, Y.; Lu, J.-P.; Wang, S. *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 5706. (c) McCormick, T. M.; Liu, Q.; Wang, S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4087. (d) Fleischel, O.; Wu, N.; Petitjean, A. *Chem. Comm.* **2010**, *46*, 8454. (e) Schweinfurth, D.; Buettner, N.; Hohloch, S.; Deibel, N.; Klein, J.; Sarkar, B. *Organometallic* **2013**, *32*, 5834.

⁴² Para una visión general sobre esta área, véase: (a) Dagani, R. *Chem. Eng. News.* **2002**, *80*, 23. (b) Número especial en química bioorganometálica: *J. Organomet. Chem.* **1999**, *589*, 1.

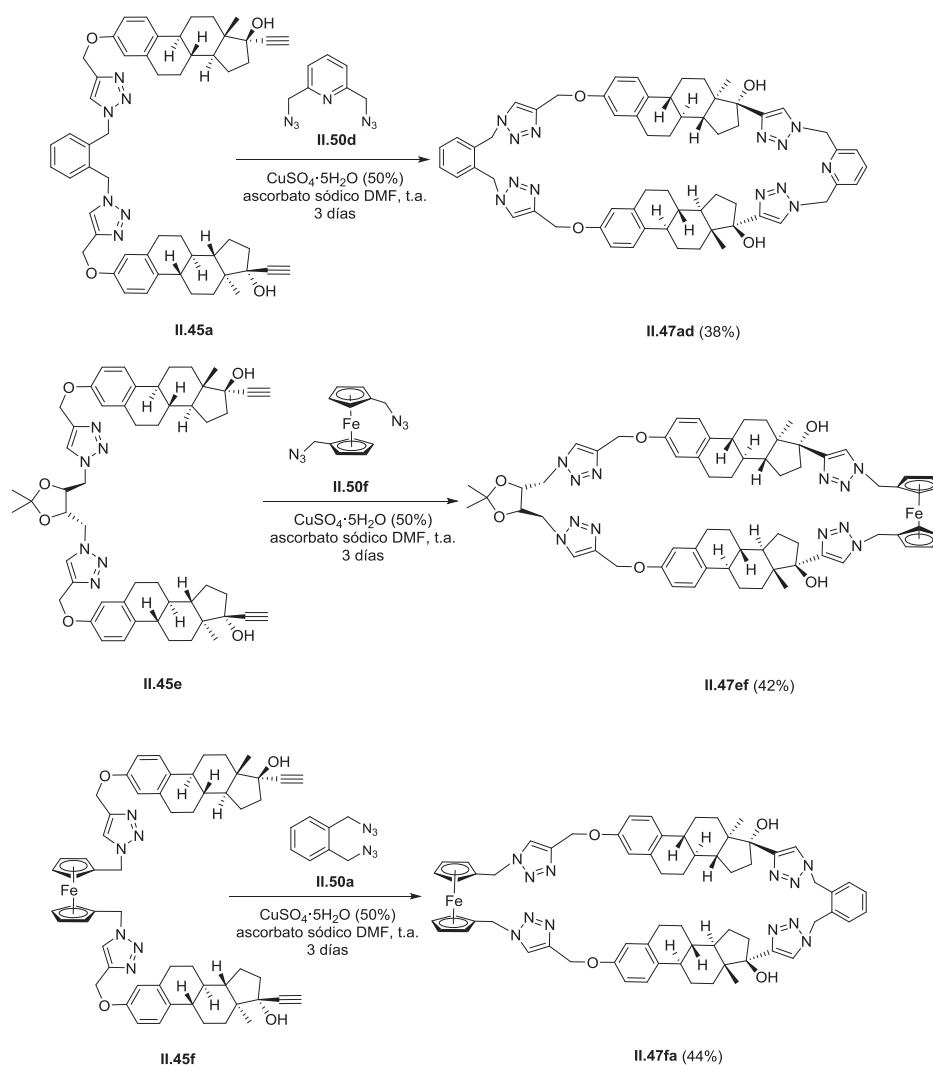
En primer lugar estudiamos la reacción de la semicavidad **II.45a**, que tiene un anillo bencénico *orto*-disustituido como espaciador, con la *orto*-diazida aromática **II.50a**. En todos los casos se hicieron reaccionar cantidades equimolares de bis-alquino y diazida, en presencia de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ /ascorbato sódico, en DMF como disolvente y a temperatura ambiente. De los ensayos realizados, se desprende que la cantidad de sal de cobre y ascorbato, así como la concentración son cruciales en el rendimiento de los macrociclos. Por ejemplo, si la reacción se efectúa a concentraciones 6×10^{-3} M o superiores, a las dos horas de reacción se han consumido los productos de partida pero solamente se observa la producción de material polimérico. Sin embargo, a concentraciones inferiores (1.7 - 1.2×10^{-3} M) y cargas bajas de catalizador (0.2-0.4 equivalentes), no se observa reacción después de 20 horas. Finalmente se determinó que, para que se produzcan los macrociclos deseados, se requieren al menos 0.4 equivalentes de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$. En estas condiciones y a una concentración de 1.2×10^{-3} M, el macrociclo **II.47aa** se aisló con un 35% de rendimiento después de 3 días de reacción. El mejor rendimiento en **II.47aa** se obtuvo al efectuar la reacción a mayor dilución (0.75×10^{-3} M) y con 0.5 equivalentes de sal de cobre. Después de 3 días de reacción, **II.47aa** se obtuvo con un 57% de rendimiento (Esquema II.30).



Esquema II.30

La obtención del macrociclo **II.47aa** demuestra que la reacción de CAACu se puede utilizar en la etapa de macrociclación, al menos si se utiliza la misma diazida que la que se utilizó en la síntesis del bis-alquino de partida. A continuación nos propusimos la síntesis de los macrociclos **II.47** utilizando azidas diferentes, lo que daría lugar a una nueva familia de macrociclos.

El bis-alquino **II.45a** se hizo reaccionar con 2,6-bis(azidometil)piridina (**II.50d**). En las condiciones descritas anteriormente, el macrociclo **II.47ad** se obtuvo con un rendimiento del 38%. Además, la formación de macrociclo es compatible con bis-alquinos diméricos derivados de azidas no aromáticas. Así, a partir de la semicavidad **II.45e**, que contiene un espaciador procedente de la azida **II.50e** derivada de taddol, se obtuvo el macrociclo **II.47ef** con un rendimiento del 42%, por reacción con la bis-azida **II.50f** derivada de ferroceno. Por último, la semicavidad **II.45f**, que contiene el núcleo de ferroceno, también genera compuestos macrocíclicos obteniéndose el compuesto **II.47fa** por reacción con 1,2-bis(dimetilazido)benceno (**II.50a**), con un rendimiento del 44% (Esquema II.31).



Esquema II.31

Las estructuras de las cavidades quirales **III.47aa**, **III.47ad**, **III.47ef** y **III.47fa** se establecieron mediante el análisis de sus datos espectroscópicos y de espectrometría de masas. En concreto, los espectros de ^1H y ^{13}C -RMN son semejantes a los de las semicavidades de partida y muestran un solo grupo de señales para los fragmentos de estrona y para cada uno de los dos tipos de anillos de triazol, como cabe esperar para compuestos con un eje de simetría

axial C₂. En el espectro de ¹H-RMN, hay que señalar la desaparición de la señal correspondiente al hidrógeno acetilénico a 2.59 ppm, de los bis-alquinos precursores, y la aparición de una señal singlete en torno a 7.63–6.99 ppm y de un sistema AB en torno a 5.68–5.17 ppm, que corresponden a los nuevos anillos de triazol. En el espectro de ¹³C-RMN se observa la desaparición de las señales asignadas a los carbonos del triple enlace terminal (88.9–87.5 ppm y 75.0–74.0 ppm); en su lugar aparecen dos señales en torno a 154.1–153.8 ppm y 121.9–121.2 ppm correspondientes a los carbonos de los anillos de triazol formados en la última cicloadición. Además, aparece una señal alrededor de 55.0–49.9 ppm que corresponde al CH₂ del nuevo triazol.

Finalmente, los espectros de masas, obtenidos en condiciones ESI, de los compuestos **II.47aa**, **II.47ad**, **II.47ef** y **II.47fa** muestran picos a valores de *m/z* 1178, 1153, 1046 y 1047 respectivamente, que corresponden a los iones [M+H]⁺ en todos los casos, lo que confirma las estructuras propuestas y descarta estructuras macrocíclicas simétricas con más de dos fragmentos de estrona.

Desde un punto de vista estructural, hay que destacar que los macrociclos **II.47** (Esquema II.31) son cavidades quirales que presentan en su estructura cuatro triazoles de diferente naturaleza; dos de ellos unidos al núcleo de estrona por el carbono C-3 y los otros dos por el carbono C-17, funcionalizado como hidroxilo terciario. Esta diferencia estructural podría ser relevante con relación a las propiedades y posibles aplicaciones de los macrociclos sintetizados.

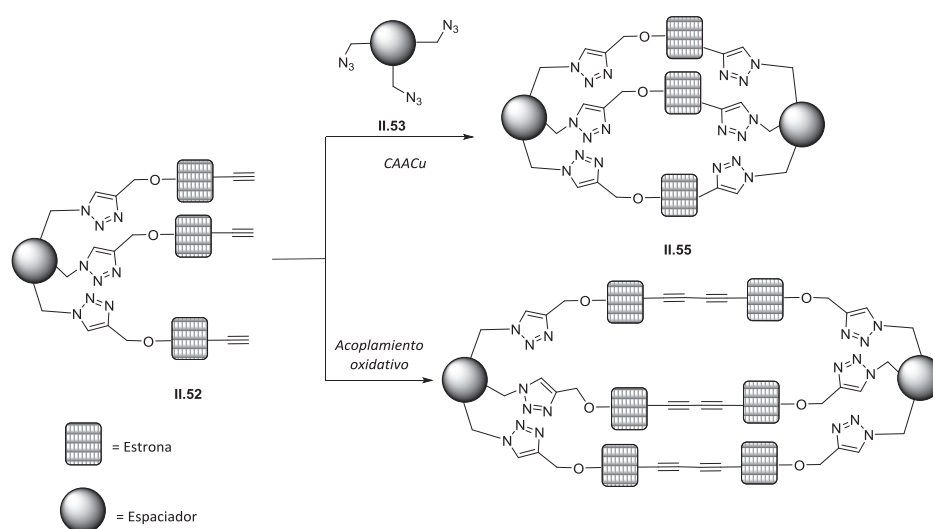
II.2.1.4 Síntesis de cavidades moleculares 3D basadas en estrona

Considerando los excelentes resultados obtenidos en la síntesis de macrociclos de estrona, se planteó la síntesis de cavidades moleculares 3D. Hasta donde nosotros sabemos, las cajas moleculares que se describen en

este apartado, así como la metodología utilizada, constituyen los primeros ejemplos de macrociclos 3D basados en productos naturales.

Es necesario resaltar que las estructuras de tipo caja son interesantes por su capacidad para actuar como anfitriones de iones y moléculas neutras.⁴³

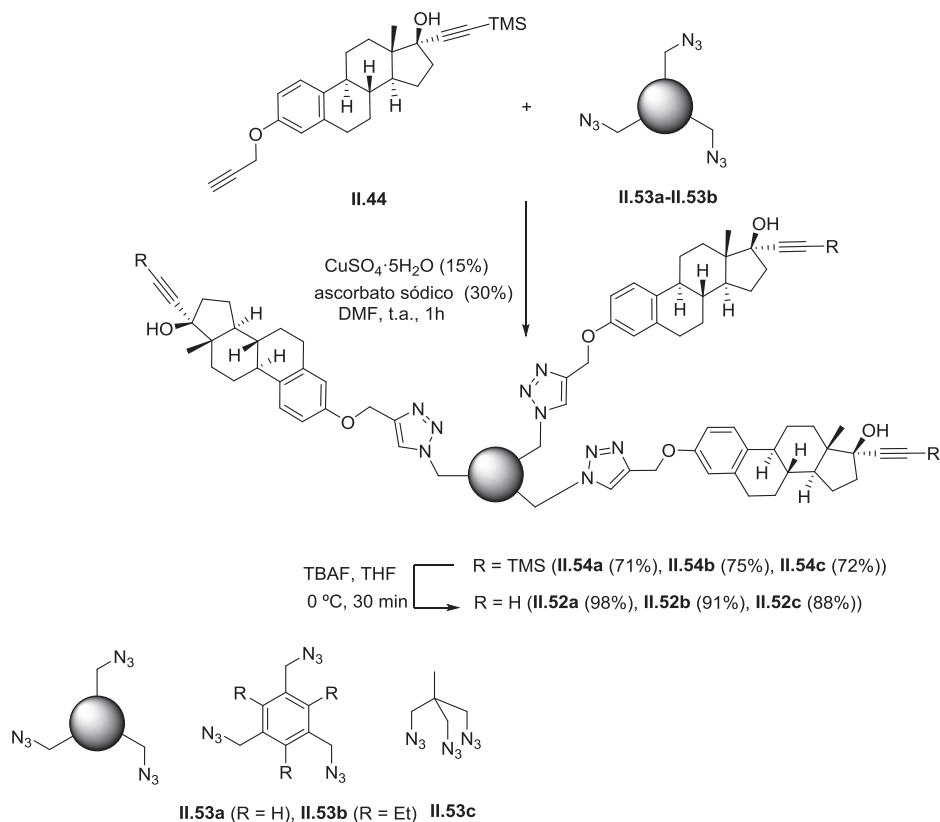
La estrategia sintética empleada en la síntesis de cajas moleculares es similar a la utilizada en la síntesis de macrociclos. En este caso, los precursores de las cavidades 3D son trípodas con simetría C_3 . Es decir, deben tener una estructura general **II.52** en la que los tres fragmentos son idénticos y, al igual que en el caso de los macrociclos **II.47**, cada uno de ellos contiene un grupo alquino terminal. El cierre del sistema 3D se efectuará utilizando el homoacoplamiento oxidativo de alquinos, o bien la reacción “click” de CAACu con una triazida (Esquema II.32).



Esquema II.32

⁴³ (a) Fiedler, D.; Leung, D. H.; Bergman, R. G.; Raymond, K. N. *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 349. (b) Turner, J. L.; Wooley, K. L. *Nano Lett.* **2004**, *4*, 683. (c) Pan, D.; Turner, J. L.; Wooley, K. L. *Chem. Commun.* **2003**, 2400. (d) Martin, T.; Obst, U.; Rebek, J. *Science* **1998**, *281*, 1842. (e) Davis, A. V.; Raymond, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7912.

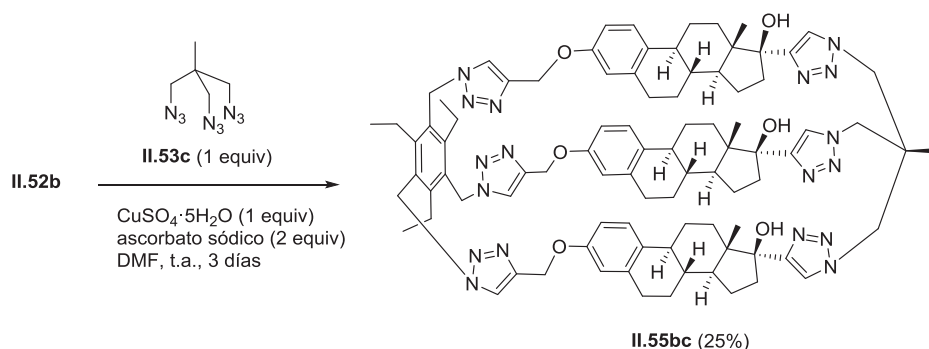
En primer lugar se sintetizaron los trímeros **II.52** por reacción entre el derivado de estrona **II.44** y diferentes triazidas **II.53**. El tratamiento de las triazidas **II.53a-II.53c** con tres equivalentes de alquino **II.44**, en DMF y en presencia de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ y ascorbato sódico condujo a la obtención de los correspondientes trímeros **II.54a-II.54c** con excelentes rendimientos. El tratamiento posterior de los trímeros **II.54a-II.54c** con TBAF condujo a los derivados **II.52a** (98%), **II.52b** (91%) y **II.52c** (88%) que disponen de los tres grupos alquino terminales, necesarios para efectuar la reacción de macrociclación que dará lugar a las cajas moleculares (Esquema II.33).



Esquema II.33

Los intentos de formar cajas con los trípodos **II.52a** y **II.52c**, que tienen un núcleo de benceno 1,3,5-trisustituido y un núcleo de tipo neopentílico, respectivamente, fueron infructuosos. El tratamiento, de forma independiente, de **II.52a** y **II.52c** con la triazida aromática **II.53a**, y con la triazida alifática **II.53c**, en las condiciones de cicloadición estándar, dio lugar a gran cantidad de material polimérico insoluble. Este resultado negativo debe ser consecuencia de la flexibilidad conformacional de los trípodos sobre los que se está construyendo la estructura tridimensional. Considerando que la formación de los sistemas tridimensionales tiene requisitos entrópicos más estrictos que la formación de los macrociclos 2D, una mayor preorganización o rigidez conformacional en los trímeros, podría minimizar la formación de material polimérico. Basándonos en esta hipótesis, preparamos el trípode **II.52b** a partir de la triazida **II.53b**, que contiene un núcleo de benceno completamente sustituido con tres fragmentos de estrona y tres grupos etilo en posiciones alternas. Se ha demostrado computacionalmente⁴⁴ que este tipo de trípodos presenta cierta preferencia por una conformación alternada, de tal manera que los tres fragmentos de estrona estarían situados del mismo lado del plano del anillo aromático, lo que facilitaría la formación de la caja. Sin embargo, las reacciones del trípode **II.52b** con las azidas aromáticas **II.53a** y **II.53b** tampoco condujeron a las cajas esperadas. Por el contrario, el tratamiento de **II.52b** con la triazida alquílica **II.53c**, en condiciones estándar, permitió el aislamiento de la caja molecular **II.55bc** con un rendimiento del 25% (Esquema II.34).

⁴⁴ Los trípodos que presentan en su estructura el núcleo trietilbenceno trisustituido muestran una conformación alternada (3-arriba, 3-abajo), que preorganiza parcialmente la molécula. Ver: Wallace, K. J.; Belcher, W. J.; Turner, D. R.; Syed, K. F.; Steed, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 9699.



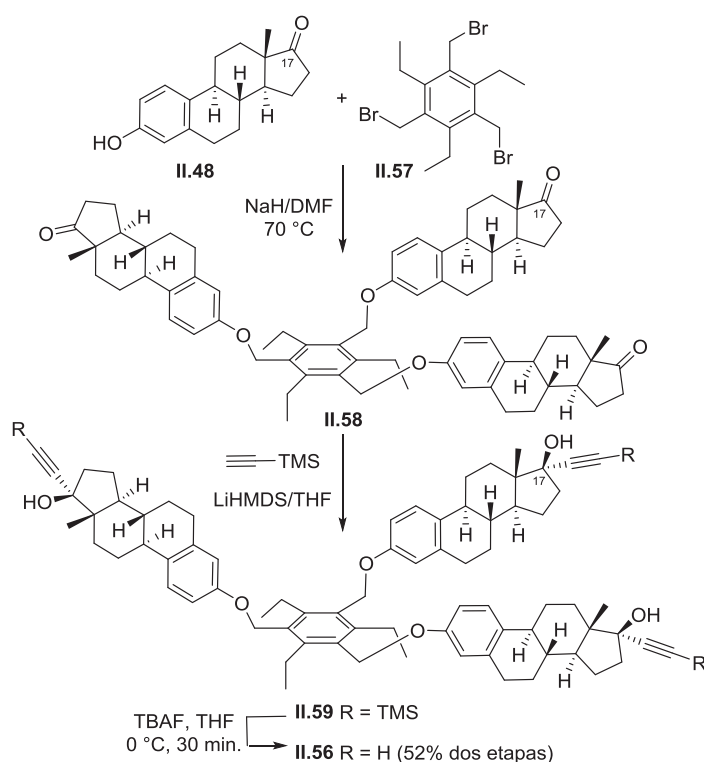
Esquema II.34

La estructura de la caja molecular **II.55bc** se determinó en base al análisis de sus espectros de ^1H y ^{13}C -RMN y de espectrometría de masas. Hay que señalar que, en contraste con lo observado para los macrociclos descritos hasta el momento en esta Memoria, los espectros de ^1H y ^{13}C -RMN del compuesto **II.55bc** no muestran un único conjunto de señales para las tres unidades de esteroide. En todo caso, en el espectro de ^{13}C -RMN se observa la desaparición de las señales correspondientes a los grupos alquino terminales, y la aparición, en su lugar, de señales atribuibles a los carbonos de los anillos de triazol, a 153.9-152.9 ppm (C) y a 124.5 ppm (CH), y a los grupos metileno a 53.5 ppm. Además, el espectro de masas de **II.55bc**, obtenido en condiciones ESI, muestra un pico a m/z 1527.3 compatible con el ión $[\text{M}+\text{H}]^+$ para la caja molecular con la estructura representada en **II.55bc**.

Por último, todos los ensayos dirigidos a la preparación de cajas moleculares derivadas de los trímeros **II.52** mediante un triple acoplamiento oxidativo fueron infructuosas. En ninguna de las condiciones ensayadas se detectó la formación de macrociclos.⁴⁵

⁴⁵ Se ensayaron los sistemas $\text{CuCl}/\text{CuCl}_2$, CuCl/TMEDA y $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ en diferentes disolventes, concentraciones y tiempos de reacción.

Los resultados descritos en los apartados anteriores, indican que el requisito estructural imprescindible para acceder a los sistemas macrocíclicos, utilizando procesos irreversibles, es la rigidez conformacional de los precursores. Por este motivo se diseñó el trípole **II.56** derivado de estrona, con un núcleo de 1,3,5-trietilbenceno (Esquema II.35) (vide supra) para acceder a cajas moleculares. Los tres fragmentos de estrona se unieron al derivado bencénico **II.57**, en una reacción de alquilación del hidroxilo fenólico en el carbono C-3. El tratamiento de tres equivalentes de estrona (**II.48**) con un equivalente de 1,3,5-tris(bromometil)-2,4,6-trietilbenceno **II.57**, en presencia de NaH en DMF a 70 °C, condujo al trímero **II.58** con buen rendimiento. Este intermedio se hizo reaccionar con trimetilsililacetiluro de litio, con el fin de introducir el alquino terminal en la posición C-17 del núcleo de estrona, obteniéndose el tris-alquino **II.59**, cuyo tratamiento con un exceso de TBAF condujo al trípole **II.56** con un rendimiento, en dos etapas, del 52% (Esquema II.35).

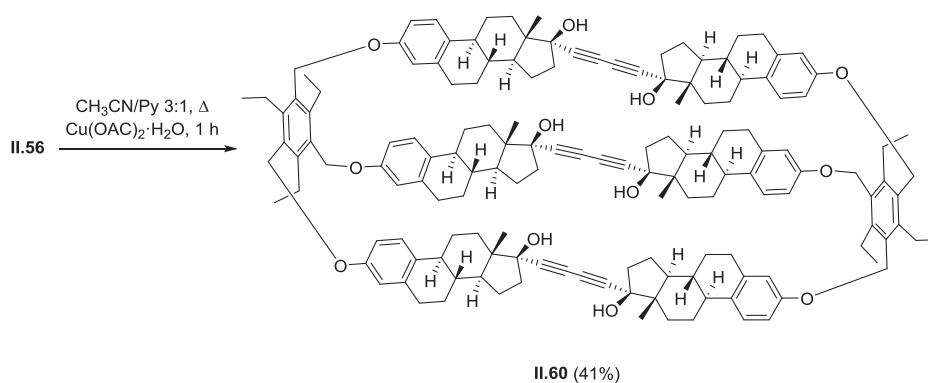


Esquema II.35

Por lo que se refiere a su estructura, los espectros de RMN del trímero **II.56** presentan señales correspondientes a la tercera parte de la molécula, como corresponde a la existencia de un eje de simetría C_3 . El espectro de ^1H -RMN pone de manifiesto la presencia de una señal singlete a 2.64 ppm perteneciente al protón del grupo acetilénico en el carbono C-17 del fragmento de estrona. Además, aparecen señales características de los grupos metileno geminales de oxígeno sobre el anillo bencénico (5.08 ppm). Por otro lado, el espectro de ^{13}C -RMN muestra el apantallamiento del carbono C-17 del núcleo esteroídico, que se desplaza de 220.8 ppm, en el compuesto **II.58**, a 79.8 ppm en el trípedo **II.56** como corresponde a un carbono sp^3 geminal de oxígeno. Además, se observa la aparición de señales características del grupo acetileno terminal a 87.5 y 74.0 ppm, y del núcleo aromático completamente

sustituido. Finalmente, los espectros de masas, obtenidos en condiciones ESI, del trípole **II.56** muestran picos a valores de m/z 1069.9 y 1087.2, que corresponden a los iones $[M+H-H_2O]^+$ y $[M+H]^+$, respectivamente.

El trípole **II.56**, se sometió a las condiciones de Glaser-Eglinton, $Cu(OAc)_2$ en una mezcla piridina/ CH_3CN , utilizadas previamente en la síntesis de los macrociclos **II.46** (*vide supra*). En estas condiciones se obtuvo la caja molecular **II.60** con un rendimiento del 41% (Esquema II.36).⁴⁶ Considerando que en esta reacción se ha producido un triple acoplamiento oxidativo, el rendimiento del 41%, con el que se obtiene **II.60**, es excelente.



Esquema II.36

La caja molecular **II.60**, formada por seis núcleos de estrona, es una estructura altamente simétrica, ya que presenta dos ejes de simetría; un eje de simetría C_2 y un eje de simetría C_3 . Como consecuencia de ello los espectros de RMN muestran un solo grupo de señales para los seis fragmentos de esteroide, y para los dos núcleos aromáticos. Los espectros de 1H y ^{13}C -RMN muestran la desaparición de las señales correspondientes a los grupos

⁴⁶ En otras condiciones de reacción, utilizando $CuCl/TMEDA$ o $CuCl/CuCl_2$ y alta dilución, no se observó la formación de **II.16**.

acetilénicos terminales, característicos del trímero **II.56**, lo que está de acuerdo con la estructura que se propone. El espectro de masas MALDI-TOF proporciona señales a m/z 2191.3 $[M+Na]^+$ y 2207.3 $[M+K]^+$, que corresponden a la masa molecular de la estructura **II.60** que se propone.

Hay que destacar que la caja **II.60** constituye, hasta donde nosotros sabemos, el primer ejemplo de obtención de cajas moleculares basadas en productos naturales utilizando el acoplamiento oxidativo de alquinos.⁴⁷

⁴⁷ Se ha descrito un ciclofano basado en ácido cólico unido por triples enlaces que muestra uniones moderadas con moléculas huésped orgánicas, ver: Kohmoto, S.; Fukui, T.; Nagashima, T.; Kishikawa, K.; Yamamoto, M.; Yamada, K. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1996**, 1869.

II.3 Conclusiones

1. En este capítulo se ha desarrollado una metodología sintética para la preparación de pinzas, macrociclos y cajas moleculares basadas en productos naturales.
2. La metodología es modular, y consiste en el empleo de una reacción de ciclación de azidas y alquinos catalizada por Cu, para la formación de pinzas derivadas de estrona funcionalizadas con dos alquinos terminales. De esta manera también se han sintetizado también compuestos trímeros de cadena abierta.
3. El tratamiento de las pinzas con diferentes diazidas de diferente naturaleza, o bien en las condiciones del acoplamiento oxidativo de alquinos ha conducido a dos familias de macrociclos altamente simétricos derivados de estrona.

4. Se ha obtenido una caja molecular por reacción de un trímero simétrico derivado de estrona con una triazida de naturaleza simétrica.
5. Se ha obtenido una caja molecular derivada de estrona en un proceso de dimerización del correspondiente trímero, en el que se produce un triple acoplamiento oxidativo de los alquinos terminales.
6. La metodología que se ha utilizado constituye una aproximación modular, por lo que el empleo de diferentes azidas y alquinos puede conducir a macrociclos y cajas moleculares muy diversas desde un punto de vista estructural. Por tanto, esta metodología es adecuada para el diseño de estructuras con propiedades físico-químicas definidas.
7. Las pinzas, trímeros y cajas moleculares que se han sintetizado son cavidades quirales enantiómericamente puras, que pueden tener aplicaciones en procesos de discriminación quiral.

II.4 Parte experimental

II.4.1 Procedimiento general para la síntesis de azidas II.50 y II.53

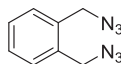
Las azidas se sintetizaron empleando un método previamente modificado descrito por Álvarez, S. G.⁴⁸

Sobre una disolución del correspondiente bromuro de alquilo (1 equiv.) en DMSO se adiciona en una porción NaN_3 (2.5 equiv.). La mezcla resultante se agita durante 1 hora a temperatura ambiente hasta la completa desaparición del halogenuro (análisis por ccf). Tras la adición de agua a 0 °C, el crudo de reacción se lleva a temperatura ambiente y se extrae tres veces con AcOEt. Los extractos orgánicos reunidos, se lavan dos veces con agua destilada, una vez con salmuera y se secan sobre Na_2SO_4 . A continuación el desecante se

⁴⁸ Álvarez, S. G.; Álvarez, M. T. *Synthesis* **1997**, 413.

elimina por filtración y el disolvente a vacío. Finalmente, los productos de reacción se aíslan por filtración de crudo a través de un lecho de SiO₂.

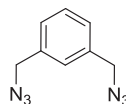
Preparación de 1,2-bis(azidometil)benceno II.50a



Según el método general se hacen reaccionar el 1,2-bis(bromometil)benceno (1.32 g, 5.0 mmol) y NaN₃ (810 mg, 12.5 mmol) en DMSO (30 mL) obteniéndose 0.89 g (95%) puros de **II.50a** como un aceite incoloro.

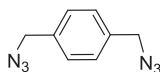
IR (película) $\nu_{\text{máx}}$ 3026, 3068, 2938, 2885, 2099, 1491, 1456, 1347, 1252, 1176, 879, 756 cm⁻¹; ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.37 (s, 4H, Ar), 4.42 (s, 4H, CH₂N₃); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 133.8 (2C, C-1, C-2), 130.1 (2CH, Ar), 129.0 (2CH, Ar), 52.2 (2CH₂, CH₂N₃).

Preparación de 1,3-bis(azidometil)benceno II.50b



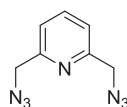
Según el método general se hacen reaccionar el 1,3-bis(bromometil)benceno (1.32 g, 5.0 mmol) y NaN₃ (810 mg, 12.5 mmol) en DMSO (30 mL) obteniéndose 900 mg (96%) puros de **II.50b** como un aceite incoloro.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.41 (m, 1H, H-2), 7.32-7.28 (m, 3H, H-4, H-5, H-6), 4.37 (s, 4H, CH₂N₃); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 136.0 (2C, C-1, C-3), 129.2 (CH, C-5), 127.9 (2CH, C-4, C-6), 127.7 (CH, C-2), 54.3 (2CH₂, CH₂N₃).

Preparación de 1,4-bis(azidometil)benceno II.50c

Según el método general se hacen reaccionar el 1,4-bis(bromometil)benceno (1.32 g, 5.0 mmol) y NaN_3 (810 mg, 12.5 mmol) en DMSO (30 mL) obteniéndose 830 mg (90%) puros de **II.50c** como un aceite incoloro.

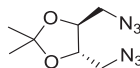
IR (película) $\nu_{\text{máx}}$ 3026, 2931, 2873, 2100, 1515, 1421, 1345, 1255, 1205, 1020, 804 cm^{-1} ; ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (s, 4H, Ar), 4.36 (s, 4H, CH_2N_3); ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 135.5 (2C, C-1, C-4), 128.6 (2CH, Ar), 129.0 (2CH, Ar), 54.4 (2 CH_2 , CH_2N_3).

Preparación de 2,6-bis(azidometil)piridina II.50d

Según el método general se hacen reaccionar la 2,6-bis(bromometil)piridina (350 mg, 1.32 mmol) y NaN_3 (215 mg, 3.30 mmol) en DMSO (10 mL) obteniéndose 228 mg (91%) puros de **II.50d** como un aceite amarillo.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.76 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-4), 7.30 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, H-3, H-5), 4.48 (s, 4H, CH_2N_3); ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 155.7 (2C, C-2, C-6), 137.9 (CH, C-4), 120.9 (2CH, C-3, C-5), 55.2 (2 CH_2 , CH_2N_3).

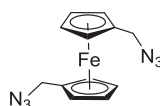
Preparación de (4S, 5S)-4,5-bis(azidometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano II.50e



Una disolución de (4*R*, 5*R*)-4,5-bis(bromometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano⁴⁹ (1.00 g, 3.47 mmol) y NaN₃ (900 mg, 13.88 mmol) en DMF (50 mL) se calienta a 90 °C durante 18 horas. La mezcla resultante se lleva a temperatura ambiente, se diluye con agua y se extrae con AcOEt tres veces. Los extractos orgánicos reunidos se lavan tres veces con agua destilada y se secan sobre Na₂SO₄. El desecante se elimina por filtración y el disolvente a vacío. Finalmente, el aceite amarillo resultante se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt 100:1 a 50:1) obteniéndose 720 mg (97%) puros de **II.50e** como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{30} = -119.4$ (c 1.39, CHCl₃); IR (película) $\nu_{\text{máx}}$ 2990, 2935, 2103, 1745, 1440, 1373, 1283, 1223, 1166, 1091, 841 cm⁻¹; ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4.05 (m, 2H, OCH), 3.56 y 3.33 (sist. AB, *J* = 13.2 Hz, 4H, CH₂N₃), 1.47 (s, 6H, CH₃); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 110.3 (C), 76.8 (2CH), 51.5 (2CH₂), 26.8 (2CH₃); análisis elemental calculado para C₇H₁₂N₆O₂: C, 39.62; H, 5.70; N, 39.60; encontrado: C, 39.34; H, 6.05; N, 39.35.

Preparación de 1,1'-bis(azidometil)ferroceno II.50f

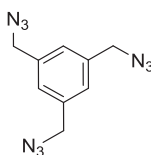


⁴⁹ El derivado bromado se preparó a partir del taddol según el procedimiento descrito en: Kremminger, P.; Undheim, K. *Tetrahedron* **1997**, 53, 6925.

Sobre una suspensión de 1,1'-ferroceno dimetanol⁴⁹ (500 mg, 2.03 mmol) y difenilfosforil azida (1.34 g, 4.87 mmol) en tolueno seco (40 mL) a 0 °C y bajo atmósfera inerte se adiciona gota a gota DBU (0.73 mL, 4.88 mmol). Tras agitar la mezcla resultante a 0 °C durante 2 horas ésta se lleva a temperatura ambiente 62 h. A continuación se adicionan 100 mL de DCM y 100 mL agua destilada. La fase orgánica se separa y el crudo se extrae dos veces con DCM (2×200 mL). Los extractos orgánicos se juntan y se secan sobre Na₂SO₄. El desecante se elimina por filtración y el disolvente a vacío. Finalmente, el residuo resultante se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt 4:1 a 3:2) obteniéndose 368 mg (61%) puros de **II.50f** como un aceite naranja.

IR (película) ν_{max} 2920, 2850, 2094, 1445, 1324, 1259, 1038, 874, 859, 829 cm^{-1} ; ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4.23 (s, 4H, Cp), 4.21 (s, 4H, Cp), 4.11 (s, 4H, CH₂N₃); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 82.9 (2C, Cp), 69.5 (4CH, Cp) 69.2 (4CH, Cp), 50.6 (2CH₂); EM (ES) m/z 297.3 [M+H]⁺; análisis elemental calculado para C₁₂H₁₂FeN₆: C, 48.47; H, 4.08; N, 28.38; encontrado: C, 48.25; H, 3.95; N, 28.27.

Preparación de 1,3,5-tris(azidometil)benceno **II.53a**

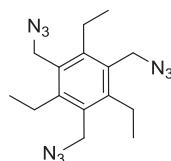


Según el método general se hacen reaccionar el 1,3,5-tris(bromometil)benceno (500 mg, 1.40 mmol) y NaN₃ (340 mg, 5.25 mmol) en DMSO (10 mL) obteniéndose 320 mg (94%) puros de **II.53a** como un aceite incoloro.

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$ 2933, 2873, 2101, 1608, 1441, 1337, 1279, 1250, 1020, 1004, 847, 726 cm^{-1} ; ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.25 (s, 3H, Ar), 4.39 (s, 6H,

CH_2N_3); ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 136.9 (3C, Ar), 127.4 (3CH, Ar), 54.2 (3 CH_2 , CH_2N_3); EM (ESI) m/z 266.0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

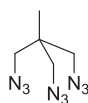
Preparación de 1,3,5-tris(azidometil)-2,4,6-trietilbenceno II.53b



Según el método general se hacen reaccionar el 1,3,5-tris(bromometil)-2,4,6-trietilbenceno (4.37 g, 9.91 mmol) y NaN_3 (2.42 g, 37.17 mmol) en DMSO (90 mL) obteniéndose 3.10 g (95%) puros de **II.53b** como un sólido blanco.

P. f. = 67-69 °C; IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ 3436, 2972, 2936, 2909, 2875, 2089, 1452, 1333, 1265, 1227, 1041, 869, 775, 553 cm^{-1} ; ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4.50 (s, 6H, CH_2N_3), 2.86 (q, $J = 7.5$ Hz, 6H, CH_2CH_3), 1.24 (t, $J = 7.5$ Hz, 9H, CH_2CH_3); ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 144.9 (3C, C-2, C-4, C-6), 130.0 (3C, C-1, C-3, C-6), 47.9 (3 CH_2 , CH_2N_3), 23.1 (3 CH_2 , CH_2CH_3) 15.7 (3 CH_3 , CH_2CH_3); EM (ESI) m/z 350.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Preparación de 1,1,1-tris(azidometil)etano⁵⁰ II.53c



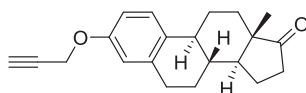
Según el método general se hacen reaccionar el 1,1,1-tris(para-tolilsulfonilmetil)etano⁵⁰ (3.0 g, 5.15 mmol) y NaN_3 (2.34 g, 36.0 mmol) en

⁵⁰ Fleischer E. B.; Gebala, A. E.; Levey, A.; Tasker, P. A. *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 3042.

DMSO (45 mL) obteniéndose 941 mg (94%) puros de **II.53c** como un aceite incoloro.

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$ 3350, 2973, 2934, 2867, 2534, 2101, 1463, 1445, 1385, 1353, 1292. 917 cm^{-1} ; ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 3.27 (s, 6H, CH_2N_3), 0.99 (s, 3H, CH_3).

II.4.2 Síntesis de la 3-O-Propargilestrona **II.49**

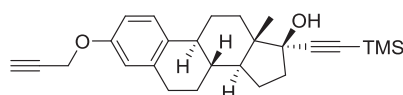


Sobre una disolución de estrona (1.00 g, 3.70 mmol), en DMF anhidra (10 mL) a 0 °C, bajo atmósfera de argón, se adiciona K_2CO_3 sólido (2.56 g, 18.50 mmol) en una porción y se agita durante 10 min. La mezcla resultante se lleva a temperatura ambiente y se agita durante 10 min, se enfría a 0 °C y se adiciona, vía jeringa y gota a gota, bromuro de propargilo (2.06 mL, 18.50 mmol, 80% en tolueno). Posteriormente, se lleva a temperatura ambiente y se deja agitando durante 16 horas (análisis por cc). A continuación la reacción se diluye con agua, se agita durante 40 min y se extrae con tolueno/ Et_2O (1:1 v/v) (3x 25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavan con salmuera y se secan sobre Na_2SO_4 . El desecante se elimina por filtración y el disolvente a presión reducida. Finalmente, el residuo resultante se purifica por cromatografía flash en columna sobre gel de sílice (Hexano/ AcOEt 7:3), obteniéndose 1.12 g (98%) puros de **II.49** como un sólido blanco.

P. f. = 140-142 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{26} + 135.9$ (c 0.47, CHCl_3); IR (KBr) $\nu_{\text{máx.}}$ 3296, 2916, 2865, 2125, 1734, 1604, 1498, 1224, 1163, 1054, 1027, 820, 694 cm^{-1} ; ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.21 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H-1), 6.79 (dd, $J = 8.6, 2.5$ Hz, 1H, H-2), 6.71 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, H-4), 4.65 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H, OCH_2), 2.90 (m, 2H, H-6), 2.51 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 2.60-1.25 (m, 13H), 0.91 (s, 3H, H-18); ^{13}C -RMN

(75 MHz, CDCl₃) δ 220.6 (C, C-17), 155.4 (C, C-3), 137.7 (C, C-5), 132.8 (C, C-10), 126.2 (CH, C-1), 114.8 (CH, C-4), 112.2 (CH, C-2), 78.7 (C, C \equiv C), 75.2 (CH, C \equiv CH), 55.6 (CH₂, OCH₂), 50.3 (CH, C-14), 47.8 (C, C-13), 43.8 (CH, C-9), 38.2 (CH, C-8), 35.7 (CH₂, C-16), 31.4 (CH₂, C-12), 29.5 (CH₂, C-6), 26.4 (CH₂, C-7), 25.7 (CH₂, C-11), 21.4 (CH₂, C-15) 13.7 (CH₃, C-18); MS (IE) m/z (intensidad relativa) 308 [M]⁺ (100), 251 (11), 223 (19), 184 (24), 171 (23), 158 (28), 144 (86), 128 (26), 115 (32), 107 (16), 91 (19), 55 (14); análisis elemental calculado para C₂₁H₂₄O₂: C, 81.78; H, 7.84; encontrado: C, 82.05; H, 7.69.

II.4.3 Síntesis del compuesto II.44



Sobre una disolución de etiniltrimetilsilano (0.3 mL, 2.10 mmol) en THF anhidro (15 mL) a – 78 °C, bajo atmósfera de argón, se adiciona vía jeringa gota a gota, *t*-BuLi (1.2 mL, 2.04 mmol, 1.7 M en THF). Tras 30 min agitando se adiciona vía cánula una disolución de 3-*O*-propargilestrona (0.50 g, 1.62 mmol), en THF anhidro (10 mL). La mezcla resultante se deja agitando durante 1 hora (análisis por cc). Tras la adición de NH₄Cl acuoso el crudo se extrae con AcOEt (3x25 mL). Los extractos orgánicos reunidos, se lavan con salmuera y se secan sobre Na₂SO₄ anhidro. El desecante se elimina por filtración y el disolvente a presión reducida. Finalmente, el residuo resultante se purifica por cromatografía flash en columna sobre gel de sílice (Hexano/AcOEt 9:1), obteniéndose puros 420 mg (64%) de **II.44** como un aceite incoloro.

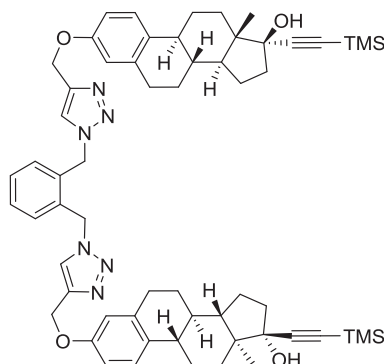
$[\alpha]_D^{26}$ – 16.3 (*c* 0.63, CHCl₃); IR (KBr) ν_{\max} 3444, 3308, 2932, 2868, 2160, 1608, 1576, 1498, 1249, 1032, 889, 843, 760 cm⁻¹; ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.24 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H H-1), 6.79 (dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 1H, H-2), 6.71 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, H-4), 4.45 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H, OCH₂), 2.86 (m, 2H, H-6), 2.51 (t, *J* = 2.4 Hz,

1H, C≡CH), 2.40-1.25 (m, 14H), 0.88 (s, 3H, H-18), 0.19 (s, 9H, TMS); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 155.0 (C, C-3), 137.6 (C, C-5), 133.0 (C, C-10), 126.0 (CH, C-1), 114.5 (CH, C-4), 112.0 (CH, C-2), 109.4 (C, C≡C-TMS), 89.5 (C, C≡C-TMS), 79.6 (C, C-17), 78.5 (C, C≡CH), 75.0 (CH, C≡CH), 55.3 (CH₂, OCH₂), 49.2 (CH, C-14), 46.8 (C, C-13), 43.3 (CH, C-9), 39.0 (CH, C-8), 38.5 (CH₂, C-16), 32.5 (CH₂, C-12), 29.4 (CH₂, C-6), 26.9 (CH₂, C-7), 26.0 (CH₂, C-11), 22.5 (CH₂, C-15), 12.5 (CH₃, C-18), 0.26 (3CH₃, TMS); MS (IE) *m/z* (intensidad relativa) 406 [M]⁺ (24), 391 (79), 277 (37), 266 (34), 251 (100), 198 (49), 180 (70), 171 (56), 159 (35), 145 (43), 128 (44), 115 (47), 91 (34), 73 (65), 55 (23); análisis elemental calculado para C₂₆H₃₄O₂Si: C, 76.80; H, 8.43; encontrado: C, 76.64; H, 8.65.

II.4.4 Procedimiento general para la síntesis de compuestos vía CAACu

Sobre una mezcla de la correspondiente azida orgánica (1.0 equiv.), el correspondiente alquino terminal (1.00 equiv. por equiv. de azida) y (+)-L-ascorbato de sodio (0.10-2.00 equiv.) en DMF bajo atmósfera inerte y a temperatura ambiente se adiciona rápidamente y en una porción CuSO₄·5H₂O (0.05-1.00 equiv.). Una vez que la mezcla resultante se agita durante el tiempo especificado se adiciona agua destilada a 0 °C. El crudo de reacción se lleva a temperatura ambiente y se extrae tres veces con AcOEt. Los extractos orgánicos reunidos, se lavan dos veces con agua destilada, una vez con salmuera y se secan sobre Na₂SO₄ anhidro. A continuación el desecante se elimina por filtración y el disolvente a vacío. Finalmente, el residuo resultante se purifica por cromatografía flash en columna sobre gel de sílice.

Síntesis del dímero II.51a

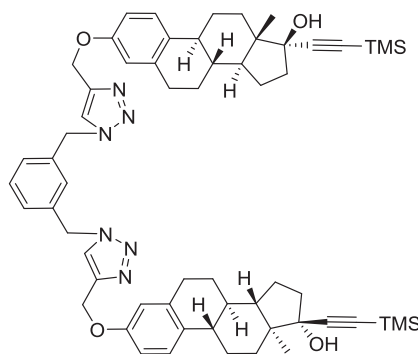


Según el método general se hacen reaccionar la diazida **II.50a** (82.4 mg, 0.44 mmol, 1.0 equiv.), el alquino **II.44** (356.6 mg, 0.88 mmol, 2.0 equiv.), (+)-*L*-ascorbato de sodio (17.4 mg, 0.09 mmol, 0.2 equiv.) y $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (11.0 mg, 0.04 mmol, 0.1 equiv.) en DMF (10 mL) durante 3 horas, obteniéndose tras cromatografía flash (SiO_2 , Hexano/ AcOEt 2:1 a 1:3) **II.51a** puro como un sólido blanco (384.5 mg, 88%).

P. f. = 126-128 °C; $[\alpha]_D^{30} - 15.2$ (c 0.86, CHCl_3); IR (KBr) $\nu_{\text{máx.}}$ 3435, 3139, 2160, 1609, 1498, 1456, 1250, 1047, 843 cm^{-1} ; ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.48 (s, 2H, $\text{N}_3\text{C}=\text{CH}$), 7.40-7.36 (m, 2H, Ar), 7.27-7.25 (m, 2H, Ar), 7.20 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H-1), 6.75 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 2H, H-2), 6.67 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H, H-4), 5.62 (s, 4H, OCH_2), 5.13 (s, 4H, CH_2N_3), 2.82 (m, 4H, H-6), 2.41-1.21 (m, 28H), 0.86 (s, 6H, H-18), 0.17 (s, 18H, TMS); ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 156.0 (2C, C-3), 145.0 (2C, $\text{N}_3\text{C}=\text{CH}$), 138.0 (2C, C-5), 133.1 (4C, C-10, Ar), 130.4 (2CH, Ar), 129.8 (2CH, Ar), 126.4 (2CH, C-1), 122.8 (2CH, $\text{N}_3\text{C}=\text{CH}$), 114.7 (2CH, C-4), 112.2 (2CH, C-2), 109.5 (2C, $\text{C}\equiv\text{C}-\text{TMS}$), 89.9 (2C, $\text{C}\equiv\text{C}-\text{TMS}$), 80.0 (2C, C-17), 62.0 (2CH₂, N_3CH_2), 51.2 (2CH₂, OCH_2), 49.5 (2CH, C-14), 47.1 (2C, C-13), 43.7 (2CH, C-9), 39.3 (2CH, C-8), 38.9 (2CH₂, C-16), 32.8 (2CH₂, C-12), 29.7 (2CH₂, C-6), 27.2 (2CH₂, C-7), 26.4 (2CH₂, C-11), 22.8 (2CH₂, C-15), 12.7 (2CH₃, C-18), 0.0

(6CH₃, TMS); MS (ESI) m/z 1001.3 [M+H]⁺; análisis elemental calculado para C₆₀H₇₆N₆O₄Si₂: C, 71.96; H, 7.65; N, 8.39; encontrado: C, 72.23; H, 7.83; N, 8.13.

Síntesis del dímero II.51b

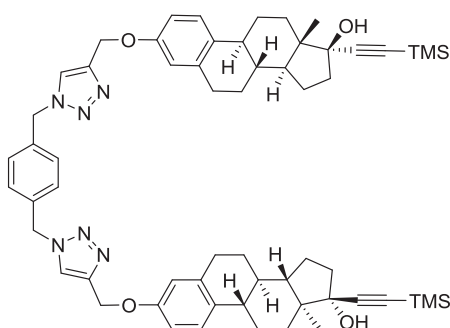


Según el método general se hacen reaccionar la diazida **II.50b** (52.7 mg, 0.28 mmol, 1.0 equiv.), el alquino **II.44** (227.8 mg, 0.56 mmol, 2.0 equiv.), (+)-L-ascorbato de sodio (22.2 mg, 0.11 mmol, 0.4 equiv.) y CuSO₄·5H₂O (10.4 mg, 0.06 mmol, 0.2 equiv.) en DMF (10 mL) durante 2 horas, obteniéndose tras cromatografía flash (SiO₂, Hexano/AcOEt 2:1 a 1:2) **II.51b** puro como un sólido blanco (201.9 mg, 72%).

P. f. = 117-119 °C; $[\alpha]_D^{28}$ - 13.5 (*c* 0.49, CHCl₃); IR (KBr) $\nu_{\text{máx.}}$ 3436, 2931, 2871, 2159, 1609, 1577, 1497, 1455, 1380, 1280, 1250, 1123, 1048, 1017, 890, 843 cm⁻¹; ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (s, 2H, N₃C=CH), 7.37 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H, H_{Esp}-5), 7.25-7.19 (m, 5H, H_{Esp}-2, H_{Esp}-4, H_{Esp}-6, H-1), 6.76 (dd, *J* = 8.7, 2.7 Hz, 2H, H-2), 6.68 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H, H-4), 5.50 (s, 4H, OCH₂), 5.16 (s ancho, 4H, CH₂N₃), 2.81 (m, 4H, H-6), 2.37-1.24 (m, 28H), 0.85 (s, 6H, H-18), 0.17 (s, 18H, TMS); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 156.0 (2C, C-3), 144.9 (2C, N₃C=CH), 138.1 (2C, C-5), 135.6 (2C, Ar), 133.2 (2C, C-10), 130.0 (CH, Ar), 128.4 (2CH, Ar), 127.5 (CH, Ar), 126.5 (2CH, C-1), 122.7 (2CH, N₃C=CH), 114.7 (2CH, C-4), 112.2 (2CH, C-2), 109.5 (2C, C≡C-TMS), 90.1 (2C, C≡C-TMS), 80.1 (2C, C-17), 62.1

(2CH₂, CH₂N₃), 53.9 (2CH₂, OCH₂), 49.6 (2CH, C-14), 47.2 (2C, C-13), 43.7 (2CH, C-9), 39.4 (2CH, C-8), 38.9 (2CH₂, C-16), 32.8 (2CH₂, C-12), 29.8 (2CH₂, C-6), 27.2 (2CH₂, C-7), 26.4 (2CH₂, C-11), 22.8 (2CH₂, C-15), 12.8 (2CH₃, C-18), 0.0 (6CH₃, TMS); MS (ESI) m/z 1001.3 [M+H]⁺; análisis elemental calculado para C₆₀H₇₆N₆O₄Si₂: C, 71.96; H, 7.65; N, 8.39; encontrado: C, 72,14; H, 7.55; N, 8.20.

Síntesis del dímero II.51c

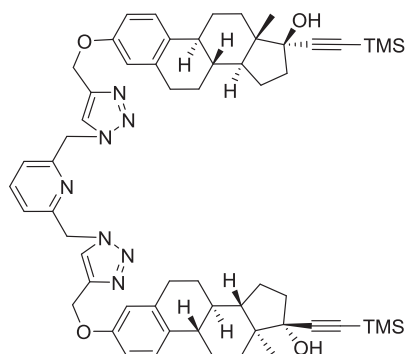


Según el método general se hacen reaccionar la diazida **II.50c** (33.9 mg, 0.18 mmol, 1.0 equiv.), el alquino **II.44** (146.4 mg, 0.36 mmol, 2.0 equiv.), (+)-*L*-ascorbato de sodio (7.1 mg, 0.04 mmol, 0.2 equiv.) y CuSO₄·5H₂O (4.5 mg, 0.02 mmol, 0.1 equiv.) en DMF (5 mL) durante 1.5 horas, obteniéndose tras cromatografía flash (SiO₂, Hexano/AcOEt 2:1 a 1:3) **II.51c** puro como un sólido blanco (145.9 mg, 81%).

P. f. = 130-132 °C; $[\alpha]_D^{28}$ - 12.5 (c 0.19, CHCl₃); IR (KBr) $\nu_{\text{máx.}}$ 3436, 2933, 2871, 2159, 1609, 1497, 1456, 1250, 1047, 843 cm⁻¹; ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (s, 2H N₃C=CH), 7.27 (s, 4H, Ar), 7.21 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H-1), 6.75 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 2H, H-2), 6.68 (d, J = 2.4 Hz, 2H, H-4), 5.51 (s, 4H, OCH₂), 5.15 (s, 4H, CH₂N₃), 2.81 (m, 4H, H-6), 2.36-1.24 (m, 28H), 0.86 (s, 6H, H-18), 0.17 (s, 18H, TMS); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 156.1 (2C, C-3), 145.2 (2C, N₃C=CH), 138.1 (2C, C-5), 135.2 (2C, Ar), 133.2 (2C, C-10), 128.8 (4CH, Ar), 126.4 (2CH, C-1), 122.5 (2CH, N₃C=CH), 114.7 (2CH, C-4), 112.2 (2CH, C-2),

109.5 (2C, $\text{C}\equiv\text{C-TMS}$), 90.1 (2C, $\text{C}\equiv\text{C-TMS}$), 80.1 (2C, C-17), 62.1 (2CH₂, CH₂N₃), 53.7 (2CH₂, OCH₂), 49.6 (2CH, C-14), 47.2 (2C, C-13), 43.7 (2CH, C-9), 39.4 (2CH, C-8), 38.9 (2CH₂, C-16), 32.8 (2CH₂, C-12), 29.8 (2CH₂, C-6), 27.2 (2CH₂, C-7), 26.4 (2CH₂, C-11), 22.8 (2CH₂, C-15), 12.8 (2CH₃, C-18), 0.0 (6CH₃, TMS); MS (ESI) m/z 1001.5 [M+H]⁺; análisis elemental calculado para C₆₀H₇₆N₆O₄Si₂: C, 71.96; H, 7.65; N, 8.39; encontrado: C, 72.21; H, 7.71, N, 8.61.

Síntesis del dímero II.51d

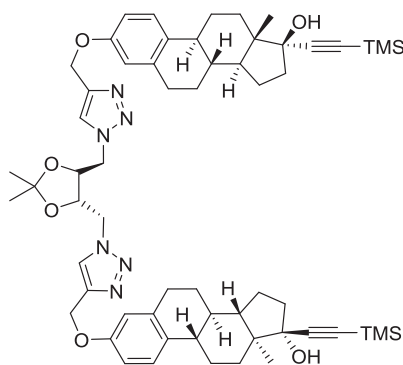


Según el método general se hacen reaccionar la diazida **II.50d** (82.1 mg, 0.43, 1.0 equiv.), el alquino **II.44** (353.0 mg, 0.87 mmol, 2.0 equiv.), (+)-L-ascorbato de sodio (34.5 mg, 0.17 mmol, 0.4 equiv.) y CuSO₄·5H₂O (16.1 mg, 0.09 mmol, 0.2 equiv.) en DMF (14 mL) durante 2 horas, obteniéndose tras cromatografía flash (SiO₂, Hexano/AcOEt 2:1 a 1:5) **II.51d** puro como un sólido blanco (317.6 mg, 73%).

P. f. = 117-119 °C; $[\alpha]_D^{27}$ - 12.2 (c 0.14, CHCl₃); IR (KBr) $\nu_{\text{máx.}}$ 3435, 2932, 2871, 2159, 1609, 1577, 1498, 1461, 1250, 1047, 843 cm⁻¹; ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (s, 2H, N₃C=CH), 7.70 (t, J = 7.8 Hz, 1H, C_{Esp}-4), 7.21 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H-1), 7.16 (d, J = 7.8 Hz, 2H, C_{Esp}-3, C_{Esp}-5), 6.77 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 2H, H-2), 6.69 (d, J = 2.4 Hz, 2H, H-4), 5.63 (s, 4H, OCH₂), 5.18 (s, 4H, CH₂N₃), 2.82 (m, 4H, H-6), 2.38-1.26 (m, 28H), 0.86 (s, 6H, H-18), 0.17 (s, 18H, TMS); ¹³C-RMN

(75 MHz, CDCl₃) δ 156.1 (2C, C-3), 154.4 (2C, C_{Esp}-2, C_{Esp}-6), 145.0 (2C, N₃C=CH), 138.8 (CH, C_{Esp}-4), 138.1 (2C, C-5), 133.2 (2C, C-10), 126.4 (2CH, C-1), 123.5 (2CH, N₃C=CH), 121.9 (2CH, C_{Esp}-3, C_{Esp}-5), 114.7 (2CH, C-4), 112.2 (2CH, C-2), 109.5 (2C, C \equiv C-TMS), 90.1 (2C, C \equiv C-TMS), 80.1 (2C, C-17), 62.0 (2CH₂, CH₂N₃), 55.1 (2CH₂, OCH₂), 49.6 (2CH, C-14), 47.2 (2C, C-13), 43.7 (2CH, C-9), 39.4 (2CH, C-8), 38.9 (2CH₂, C-16), 32.8 (2CH₂, C-12), 29.8 (2CH₂, C-6), 27.2 (2CH₂, C-7), 26.4 (2CH₂, C-11), 22.8 (2CH₂, C-15), 12.8 (2CH₃, C-18), 0.0 (6CH₃, TMS). MS (ESI) m/z 1002.8 [M+H]⁺; análisis elemental calculado para C₅₉H₇₅N₇O₄Si₂: C, 70.69; H, 7.54; N, 9.78; encontrado: C, 70.53; H, 7.62; N, 9.93.

Síntesis del dímero II.51e

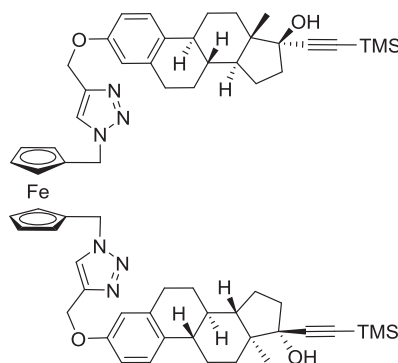


Según el método general se hacen reaccionar la diazida **II.50e** (85.9 mg, 0.41, 1.0 equiv.), el alquino **II.44** (329.2 mg, 0.81 mmol, 2.0 equiv.), (+)-L-ascorbato de sodio (32.1 mg, 0.16 mmol, 0.4 equiv.) y CuSO₄·5H₂O (20.2 mg, 0.08 mmol, 0.2 equiv.) en DMF (12 mL) durante 3 horas, obteniéndose tras cromatografía flash (SiO₂, Hexano/AcOEt 1:1 a 1:3) **II.51e** puro como un sólido blanco (328.6 mg, 79%).

P. f. = 120-122 °C; $[\alpha]_D^{27} - 9.4$ (c 0.19, CHCl₃); IR (KBr) $\nu_{\text{máx.}}$ 3436, 2933, 2872, 2160, 1609, 1498, 1456, 1381, 1250, 1048, 843 cm⁻¹; ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (s, 2H, N₃C=CH), 7.20 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H-1), 6.76 (dd, J = 8.7, 2.4

Hz, 2H, H-2), 6.69 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H, H-4), 5.19 (s, 4H, OCH₂), 4.57 (s ancho, 4H, CH₂N₃), 3.98 (s ancho, 2H, OCH_{Esp}), 2.81 (m, 4H, H-6), 2.37-1.31 (m, 28H), 1.14 (s, 6H, CH_{3-Esp}), 0.86 (s, 6H, H-18), 0.17 (s, 18H, TMS); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 156.0 (2C, C-3), 144.8 (2C, N₃C=CH), 138.1 (2C, C-5), 133.2 (2C, C-10), 126.4 (2CH, C-1), 124.6 (2CH, N₃C=CH), 114.7 (2CH, C-4), 112.2 (2CH, C-2), 110.4 (C, C_{Esp}), 109.5 (2C, C \equiv C-TMS), 90.1 (2C, C \equiv C-TMS), 80.1 (2C, C-17), 75.1 (2CH, OCH_{Esp}), 61.8 (2CH₂, CH₂N₃), 49.9 (2CH₂, OCH₂), 49.6 (2CH, C-14), 47.2 (2C, C-13), 43.7 (2CH, C-9), 39.4 (2CH, C-8), 38.9 (2CH₂, C-16), 32.8 (2CH₂, C-12), 29.8 (2CH₂, C-6), 27.2 (2CH₂, C-7), 26.6 (2CH₃, CH_{3-Esp}), 26.4 (2CH₂, C-11), 22.8 (2CH₂, C-15), 12.8 (2CH₃, C-18), 0.0 (6CH₃, TMS); MS (ESI) m/z 1025.2 [M+H]⁺; análisis elemental calculado para C₅₉H₈₀N₆O₄Si₂: C, 69.10; H, 7.86; N, 8.20; encontrado: C, 68.89; H, 7.72; N, 8.46.

Síntesis del dímero II.51f



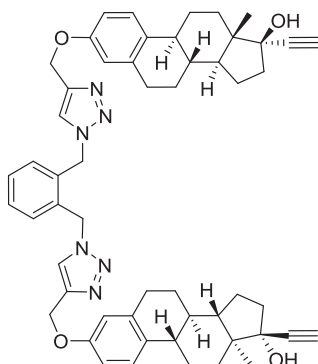
Según el método general se hacen reaccionar la diazida **II.50f** (90.6 mg, 0.31 mmol, 1.0 equiv.), el alquino **II.44** (249.0 mg, 0.61 mmol, 2.0 equiv.), (+)-L-ascorbato de sodio (24.2 mg, 0.12 mmol, 0.4 equiv.) y CuSO₄·5H₂O (15.2 mg, 0.06 mmol, 0.2 equiv.) en DMF (10 mL) durante 2.5 horas, obteniéndose tras cromatografía flash (SiO₂, Hexano/AcOEt 1:2 a 1:3) **II.51f** puro como un sólido amarillo (243.8 mg, 72%).

P. f. = 110-112 °C; $[\alpha]_D^{27} - 11.0$ (c 0.27, CHCl₃); IR (KBr) $\nu_{\text{máx.}}$ 3435, 2932, 2870, 2159, 1609, 1577, 1498, 1455, 1250, 1046, 843 cm⁻¹; ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (s, 2H, N₃C=CH), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H-1), 6.77 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 2H, H-2), 6.69 (d, J = 2.4 Hz, 2H, H-4), 5.36-5.01 (m, 8H, CH₂N₃, OCH₂), 4.22 (m, 8H, Cp), 2.81 (m, 4H, H-6), 2.33 (m, 4H), 2.17 (t ancho, 2H, H-9), 2.03-1.21 (m, 22H), 0.86 (s, 6H, H-18), 0.17 (s, 18H, TMS); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 156.0 (2C, C-3), 144.5 (2C, N₃C=CH), 138.1 (2C, C-5), 133.1 (2C, C-10), 126.4 (2CH, C-1), 122.4 (2CH, N₃C=CH), 114.7 (2CH, C-4), 112.2 (2CH, C-2), 109.4 (2C, C≡C-TMS), 90.0 (2C, C≡C-TMS), 83.2 (2C, Cp), 80.0 (2C, C-17), 70.8 (8CH, Cp), 62.1 (2CH₂, CH₂N₃), 49.9 (2CH₂, OCH₂), 49.5 (2CH, C-14), 47.2 (2C, C-13), 43.7 (2CH, C-9), 39.3 (2CH, C-8), 38.9 (2CH₂, C-16), 32.8 (2CH₂, C-12), 29.8 (2CH₂, C-6), 27.2 (2CH₂, C-7), 26.4 (2CH₂, C-11), 22.8 (2CH₂, C-15), 12.7 (2CH₃, C-18), 0.0 (6CH₃, TMS); MS (ESI) m/z 1109.9 [M+H]⁺; análisis elemental calculado para C₆₄H₈₀FeN₆O₄Si₂: C, 69.29; H, 7.27; N, 7.58; encontrado: C, 69.35; H, 7.50; N, 7.31.

II.4.5 Procedimiento general para la desprotección de alquinos

Sobre una disolución del correspondiente alquino protegido en THF, se adiciona gota a gota una disolución de TBAF·3H₂O en THF a 0 °C bajo atmósfera de argón. La mezcla resultante se agita durante 30 min a esa misma temperatura. A continuación se elimina el disolvente a vacío y la mezcla de reacción se filtra sobre un lecho de gel de sílice, obteniéndose el correspondiente alquino puro.

Síntesis del dímero II.45a

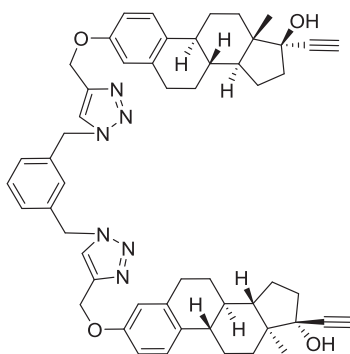


Siguiendo el procedimiento general, sobre una disolución de **II.51a** (312.4 mg, 0.31 mmol, 1.0 equiv.) en THF (12 mL) se adiciona una disolución de TBAF·3H₂O (216.4 mg, 0.69 mmol, 2.2 equiv.) en THF (5 mL). La mezcla de reacción resultante se filtra (SiO₂, AcOEt) obteniéndose **II.45a** puro como un sólido blanco (260.1 mg, 97%).

P. f. = 223-225 °C; $[\alpha]_D^{30} + 4.0$ (c 0.17, CHCl₃); IR (KBr) $\nu_{\text{máx.}}$ 3435, 2933, 2867, 1608, 1498, 1456, 1235, 1054, 1019 cm⁻¹; ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.50 (s ancho, 2H, N₃C=CH), 7.40-7.36 (m, 2H, Ar), 7.29-7.22 (m, 2H, Ar), 7.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-1), 6.74 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 2H, H-2), 6.67 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H, H-4), 5.62 (s, 4H, OCH₂), 5.12 (s, 4H, CH₂N₃), 2.80 (m, 4H, H-6), 2.59 (s, 2H, C \equiv CH), 2.37-1.25 (m, 28H), 0.87 (s, 6H, CH₃); ¹³C-RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 155.7 (2C, C-3), 143.3 (2C, N₃C=CH), 137.4 (2C, C-5), 134.1 (2C, Ar), 132.4 (2C, C-10), 129.1 (2CH, C-Ar), 128.8 (2CH, C-Ar), 126.1 (2CH, C-1), 124.6 (2CH, N₃C=CH), 114.3 (2CH, C-4), 112.2 (2CH, C-2), 88.9 (2C, C \equiv CH), 78.0 (2C, C-17), 75.0 (2C, C \equiv CH), 60.9 (2CH₂, CH₂N₃), 49.8 (2CH₂, OCH₂), 48.9 (2CH, C-14), 46.6 (2C, C-13), 43.2 (2CH, C-9), 39.0 (2CH, C-8), 38.7 (2CH₂, C-16), 32.5 (2CH₂, C-12), 29.2 (2CH₂, C-6), 26.8 (2CH₂, C-7), 26.0 (2CH₂, C-11), 22.4 (2CH₂, C-15), 12.6 (2CH₃, C-18); MS (ESI) *m/z* 857.5 [M+H]⁺; análisis elemental calculado

para $C_{54}H_{60}N_6O_4$: C, 75.67; H, 7.06; N, 9.81; encontrado: C, 75.93; H, 7.24; N, 9.63.

Síntesis del dímero II.45b

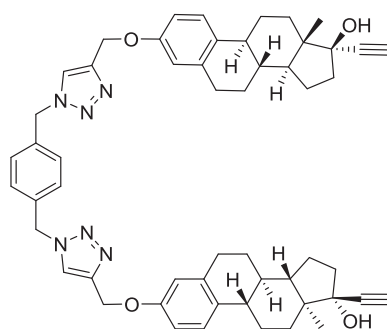


Siguiendo el procedimiento general sobre una disolución de **II.51b** (75.8 mg, 0.08 mmol, 1.0 equiv.) en THF (4 mL) se adiciona una disolución de TBAF·3H₂O (52.7 mg, 0.17 mmol, 2.2 equiv.) en THF (2 mL). La mezcla de reacción resultante se filtra (SiO₂, AcOEt) obteniéndose **II.45b** puro como un sólido blanco (64.1 mg, 98%).

P. f. = 108-110 °C; $[\alpha]_D^{27} + 5.1$ (c 0.29, CHCl₃); IR (KBr) $\nu_{\text{máx.}}$ 3430, 3293, 2930, 2870, 1730, 1609, 1497, 1454, 1380, 1280, 1252, 1234, 1123, 1050, 1016 cm⁻¹; ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (s, 2H, N₃C=CH), 7.37 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H, H_{Esp}-5), 7.25-7.22 (m, 3H, H_{Esp}-2, H_{Esp}-4, H_{Esp}-6), 7.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-1), 6.75 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 2H, H-2), 6.67 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H, H-4), 5.50 (s, 4H, OCH₂), 5.15 (s, 4H, CH₂N₃), 2.81 (m, 4H, H-6), 2.59 (s, 2H, C≡CH), 2.36-1.20 (m, 28H), 0.87 (s, 6H, H-18); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 156.1 (2C, C-3), 145.1 (2C, N₃C≡CH), 138.1 (2C, C-5), 135.7 (2C, Ar), 133.2 (2C, C-10), 130.0 (CH, Ar), 128.3 (2CH, Ar), 127.5 (2CH, Ar), 126.4 (2CH, C-1), 122.6 (2CH, N₃C≡CH), 114.7 (2CH, C-4), 112.2 (2CH, C-2), 87.5 (2C, C≡CH), 79.8 (2C, C-17), 74.0 (2C, C≡CH), 62.1 (2CH₂, CH₂N₃), 53.8 (2CH₂, OCH₂), 49.4 (2CH, C-14), 47.1 (2C, C-13), 43.5 (2CH,

C-9), 39.3 (2CH, C-8), 38.9 (2CH₂, C-16), 32.7 (2CH₂, C-12), 29.8 (2CH₂, C-6), 27.2 (2CH₂, C-7), 26.3 (2CH₂, C-11), 22.8 (2CH₂, C-15), 12.7 (2CH₃, C-18); MS (ESI) m/z 857.3 [M+H]⁺; análisis elemental calculado para C₅₄H₆₀N₆O₄: C, 75.67; H, 7.06; N, 9.81; encontrado: C, 75.43; H, 7.17, N, 10.09.

Síntesis del dímero II.45c

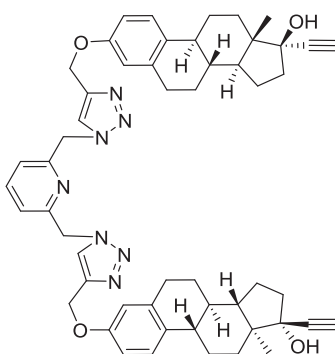


Siguiendo el procedimiento general sobre una disolución de **II.51c** (139.6 mg, 0.14 mmol, 1.0 equiv.) en THF (7 mL) se adiciona una disolución de TBAF·3H₂O (96.5 mg, 0.31 mmol, 2.2 equiv.) en THF (3 mL). La mezcla de reacción fue purificada por cromatografía flash (SiO₂, Hexano/AcOEt 1:1 a 1:2) obteniéndose **II.45c** puro como un sólido blanco (113.1 mg, 95%).

P. f. = 144-146 °C; $[\alpha]_D^{27} + 3.9$ (c 0.28, CHCl₃); IR (KBr) $\nu_{\text{máx.}}$ 3436, 3291, 2931, 2867, 1609, 1576, 1498, 1455, 1382, 1281, 1253, 1234, 1124, 1050, 1021 cm⁻¹; ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (s, 2H, N₃C=CH), 7.27 (s, 4H, Ar), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H-1), 6.75 (dd, J = 8.4, 2.7 Hz, 2H, H-2), 6.68 (d, J = 2.4 Hz, 2H, H-4), 5.51 (s, 4H, OCH₂), 5.15 (s, 4H, CH₂N₃), 2.81 (m, 4H, H-6), 2.59 (s, 2H, C \equiv CH), 2.37-1.27 (m, 28H), 0.87 (s, 6H, H-18); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 156.0 (2C, C-3), 145.1 (2C, N₃C=CH), 138.1 (2C, C-5), 135.2 (2C, Ar), 133.2 (2C, C-10), 128.7 (4CH, Ar), 126.4 (2CH, C-1), 122.5 (2CH, N₃C=CH), 114.7 (2CH, C-4), 112.1 (2CH, C-2), 87.5 (2C, C \equiv CH), 79.8 (2C, C-17), 74.0 (2C, C \equiv CH), 62.1 (2CH₂, CH₂N₃), 53.6 (2CH₂, OCH₂), 49.4 (2CH, C-14), 47.1 (2C, C-13), 43.5 (2CH,

C-9), 39.3 (2CH, C-8), 38.9 (2CH₂, C-16), 32.7 (2CH₂, C-12), 29.7 (2CH₂, C-6), 27.2 (2CH₂, C-7), 26.3 (2CH₂, C-11), 22.8 (2CH₂, C-15), 12.7 (2CH₃, C-18); MS (ESI) m/z 857.3 [M+H]⁺; análisis elemental calculado para C₅₄H₆₀N₆O₄: C, 75.67; H, 7.06; N, 9.81; encontrado: C, 75.86; H, 6.93, N, 9.62.

Síntesis del dímero II.45d

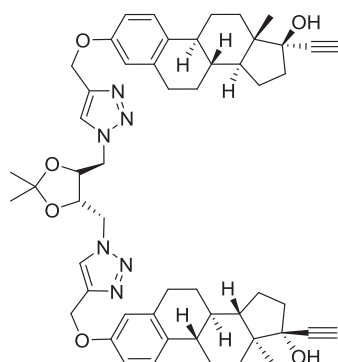


Siguiendo el procedimiento general sobre una disolución de **II.51d** (212.0 mg, 0.21 mmol, 1.0 equiv.) en THF (7 mL) se adiciona una disolución de TBAF·3H₂O (146.4 mg, 0.46 mmol, 2.2 equiv.) en THF (3 mL). La mezcla de reacción resultante se (SiO₂, AcOEt) obteniéndose **II.45d** puro como un sólido blanco (156.2 mg, 86%).

P. f. = 116-118 °C; $[\alpha]_D^{27} + 6.4$ (c 0.16, CHCl₃); IR (KBr) $\nu_{\text{máx.}}$ 3435, 3291, 2931, 2870, 1731, 1608, 1498, 1461, 1252, 1051 cm⁻¹; ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (s, 2H, N₃C=CH), 7.70 (t, J = 7.8 Hz, 1H, H_{Esp}-4), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H-1), 7.17 (d, J = 7.8 Hz, 2H, H_{Esp}-3, H_{Esp}-5), 6.75 (dd, J = 8.4, 2.7 Hz, 2H, H-2), 6.68 (d, J = 2.7 Hz, 2H, H-4), 5.63 (s, 4H, OCH₂), 5.16 (s, 4H, CH₂N₃), 2.80 (m, 4H, H-6), 2.59 (s, 2H, C \equiv CH), 2.36-1.25 (m, 28H), 0.87 (s, 6H, H-18); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 156.1 (2C, C-3), 154.3 (2C, C_{Esp}-2, C_{Esp}-6), 145.0 (2C, N₃C=CH), 138.9 (CH, C_{Esp}-4), 138.1 (2C, C-5), 133.1 (2C, C-10), 126.4 (2CH, C-1), 123.5 (2CH, N₃C=CH), 122.0 (2CH, C_{Esp}-3, C_{Esp}-5), 114.7 (2CH, C-4), 112.2 (2CH, C-2),

87.5 (2C, C \equiv CH), 79.8 (2C, C-17), 74.0 (2C, C \equiv CH), 62.0 (2CH₂, CH₂N₃), 55.0 (2CH₂, OCH₂), 49.4 (2CH, C-14), 47.1 (2C, C-13), 43.5 (2CH, C-9), 39.3 (2CH, C-8), 39.0 (2CH₂, C-16), 32.7 (2CH₂, C-12), 29.8 (2CH₂, C-6), 27.2 (2CH₂, C-7), 26.4 (2CH₂, C-11), 22.8 (2CH₂, C-15), 12.7 (2CH₃, C-18); MS (ESI) m/z 858.5 [M+H]⁺; análisis elemental calculado para C₅₃H₅₉N₇O₄: C, 74.19; H, 6.93; N, 11.43; encontrado: C, 74.32; H, 7.09; N, 11.19.

Síntesis del dímero II.45e

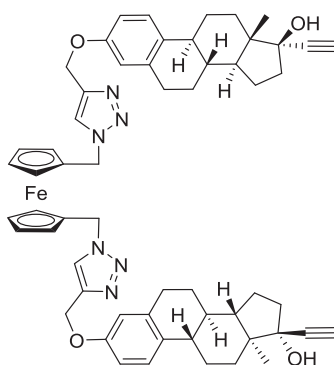


Siguiendo el procedimiento general sobre una disolución de **II.51e** (215.9 mg, 0.21 mmol, 1.0 equiv.) en THF (7 mL) se adiciona una disolución de TBAF·3H₂O (146.4 mg, 0.46 mmol, 2.2 equiv.) en THF (3 mL). La mezcla de reacción fue purificada por cromatografía flash (SiO₂, Hexano/AcOEt 1:1 a 1:4) obteniéndose **II.45e** puro como un sólido blanco (180.4 mg, 97%).

P. f. = 119-121 °C; $[\alpha]_D^{27} + 2.6$ (c 0.39, CHCl₃); IR (KBr) $\nu_{\text{máx.}}$ 3436, 3291, 2931, 2871, 1609, 1498, 1455, 1382, 1280, 1234, 1060, 1053 cm⁻¹; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.74 (s ancho, 2H, N₃C=CH), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H-1), 6.76 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 2H, H-2), 6.68 (d, J = 2.4 Hz, 2H, H-4), 5.18 (s, 4H, OCH₂), 4.57 (s ancho, 4H, CH₂N₃), 3.97 (s ancho, 2H, OCH_{ESP}), 2.81 (m, 4H, H-6), 2.59 (s, 2H, C \equiv CH), 2.36-1.31 (m, 28H), 1.13 (s, 6H, CH_{3-ESP}), 0.87 (s, 6H, H-18); ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 155.9 (2C, C-3), 144.8 (2C, N₃C=CH), 138.0 (2C, C-

5), 133.1 (2C, C-10), 126.4 (2CH, C-1), 124.6 (2CH, N₃C=CH), 114.7 (2CH, C-4), 112.2 (2CH, C-2), 110.4 (C, C_{Esp}), 87.5 (2C, C≡CH), 79.8 (2C, C-17), 75.1 (2CH, CH_{Esp}), 74.0 (2C, C≡CH), 61.8 (2CH₂, CH₂N₃), 49.9 (2CH₂, OCH₂), 49.4 (2CH, C-14), 47.1 (2C, C-13), 43.5 (2CH, C-9), 39.3 (2CH, C-8), 38.9 (2CH₂, C-16), 32.7 (2CH₂, C-12), 29.8 (2CH₂, C-6), 27.2 (2CH₂, C-7), 26.6 (2CH₃, CH_{3-Esp}), 26.3 (2CH₂, C-11), 22.8 (2CH₂, C-15), 12.7 (2CH₃, C-18); MS (ESI) *m/z* 881.7 [M+H]⁺; análisis elemental calculado para C₅₃H₆₄N₆O₆: C, 72.25; H, 7.32; N, 9.54; encontrado: C, 72.17; H, 7.45; N, 9.39.

Síntesis del dímero II.45f



Siguiendo el procedimiento general sobre una disolución de **II.51f** (181.1 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv.) en THF (5 mL) se adiciona una disolución de TBAF·3H₂O (113.3 mg, 0.36 mmol, 2.2 equiv.) en THF (3 mL). La mezcla de reacción fue purificada por cromatografía flash (SiO₂, Hexano/AcOEt 1:1 a 1:3) obteniéndose **II.45f** puro como un sólido amarillo (146.1 mg, 93%).

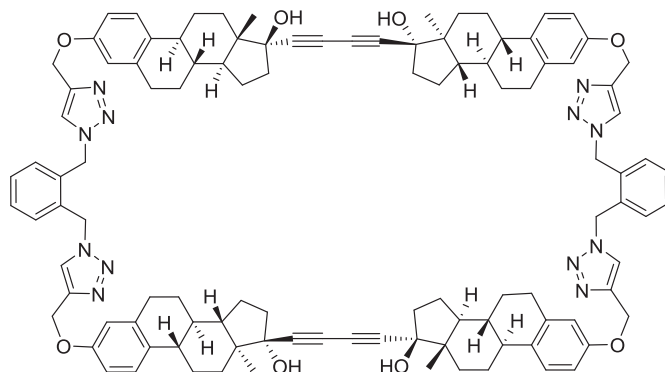
P. f. = 107-109 °C; [α]_D²⁷ + 2.0 (c 0.41, CHCl₃); IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$. 3435, 3297, 2931, 2870, 1608, 1497, 1455, 1235, 1122, 1049 cm⁻¹; ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (s, 2H, N₃C=CH), 7.18 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H-1), 6.75 (d ancho, *J* = 7.8 Hz, 2H, H-2), 6.68 (s ancho, 2H, H-4), 5.21 (s ancho, 4H, OCH₂), 5.14 (s ancho, 4H, CH₂N₃), 4.22 (s ancho, 4H, Cp), 4.18 (s ancho, 4H, Cp), 2.80 (m, 4H,

H-6), 2.59 (s, 2H, C≡CH), 2.32-1.25 (m, 28H), 0.86 (s, 6H, H-18); ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 156.0 (2C, C-3), 144.5 (2C, $\text{N}_3\text{C}=\text{CH}$), 138.0 (2C, C-5), 133.1 (2C, C-10), 126.4 (2CH, C-1), 122.3 (2CH, $\text{N}_3\text{C}=\text{CH}$), 114.7 (2CH, C-4), 112.2 (2CH, C-2), 87.5 (2C, C≡CH), 82.3 (2C, Cp), 79.8 (2C, C-17), 74.0 (2C, C≡CH), 69.8 (4CH, Cp), 69.5 (4CH, Cp), 62.0 (2CH₂, CH₂N₃), 49.5 (2CH₂, OCH₂), 49.4 (2CH, C-14), 47.1 (2C, C-13), 43.5 (2CH, C-9), 39.3 (2CH, C-8), 38.9 (2CH₂, C-16), 32.7 (2CH₂, C-12), 29.8 (2CH₂, C-6), 27.2 (2CH₂, C-7), 26.3 (2CH₂, C-11), 22.8 (2CH₂, C-15), 12.7 (2CH₃, C-18); MS (ESI) m/z 965.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$; análisis elemental calculado para $\text{C}_{58}\text{H}_{64}\text{FeN}_6\text{O}_4$: C, 72.19; H, 6.68; N, 8.71; encontrado: C, 71.92; H, 6.54; N, 8.48.

II.4.6 Procedimiento general para la síntesis de los macrociclos tetraméricos II.46 vía acoplamiento oxidativo de alquinos

Sobre una mezcla de piridina (7 mL)/ CH_3CN (21 mL) previamente calentada a reflujo durante 1 hora bajo atmósfera de argón, se adicionan el dímero correspondiente (1.0 equiv.) y $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2.5 equiv. por alquino), sucesivamente. La mezcla resultante se refluje el tiempo especificado y luego se lleva a temperatura ambiente. Tras la adición de hielo y AcOEt (40 mL) la fase orgánica se lava con H_2O (3 x 50 mL) y se seca sobre Na_2SO_4 anhidro. El desecante se elimina por filtración y el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice.

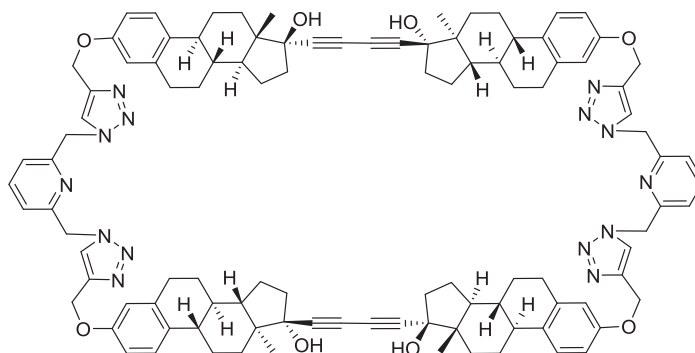
Síntesis del macrociclo tetramérico II.46a



Según el método general se hacen reaccionar el dímero **II.45a** (50.0 mg, 0.06 mmol, 1.0 equiv.) y $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (57.9 mg, 0.29 mmol, 5.0 equiv.). La mezcla resultante se refluje durante 1 hora, obteniéndose tras cromatografía flash (SiO_2 , Hexano/ AcOEt 1:2 a 1:4) **II.46a** puro como un sólido blanco (38.2 mg, 77%).

P. f. = 260-262 °C; $[\alpha]_D^{30} - 62.7$ (c 0.22, CHCl_3); IR (KBr) $\nu_{\text{máx.}}$ 3436, 2929, 1609, 1498, 1452, 1250, 1232, 1051, 1023 cm^{-1} ; ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.45 (m, 4H, $\text{N}_3\text{C}=\text{CH}$), 7.34 (m, 8H, Ar), 7.04 (d, $J = 8.7$ Hz, 4H, H-1), 6.66 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 4H, H-2), 6.58 (d, $J = 2.4$ Hz, 4H, H-4), 5.65 (s, 8H, OCH_2), 5.23 (s, 8H, CH_2N_3), 2.89-2.67 (m, 8H, H-6), 2.44-2.35 (m, 8H), 2.19-2.02 (m, 8H), 1.96-1.27 (m, 40H), 0.95 (s, 12H, CH_3); ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 155.4 (4C, C-3), 145.3 (4C, $\text{N}_3\text{C}=\text{CH}$), 137.7 (4C, C-5), 132.9 (4C, Ar), 132.3 (4C, C-10), 130.6 (4CH, C-Ar), 129.9 (4CH, C-Ar), 126.0 (4CH, C-1), 122.5 (4CH, $\text{N}_3\text{C}=\text{CH}$), 115.3 (4CH, C-4), 112.0 (4CH, C-2), 84.5 (4C, $\text{C}\equiv\text{C}$), 80.4 (4C, C-17), 70.1 (4C, $\text{C}\equiv\text{C}$), 61.7 (4CH₂, N_3CH_2), 51.1 (4CH₂, OCH_2), 49.9 (4CH, C-14), 48.4 (4C, C-13), 44.1 (4CH, C-9), 39.1 (4CH, C-8), 38.5 (4CH₂, C-16), 33.1 (4CH₂, C-12), 29.6 (4CH₂, C-6), 27.3 (4CH₂, C-7), 26.3 (4CH₂, C-11), 22.8 (4CH₂, C-15), 12.8 (4CH₃, C-18); MS (ESI) m/z 1732.8 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; análisis elemental calculado para $\text{C}_{108}\text{H}_{116}\text{N}_{12}\text{O}_8$: C, 75.85; H, 6.84; N, 9.83; encontrado: C, 75.54; H, 7.01; N, 9.62.

Síntesis del macrociclo tetramérico II.46d

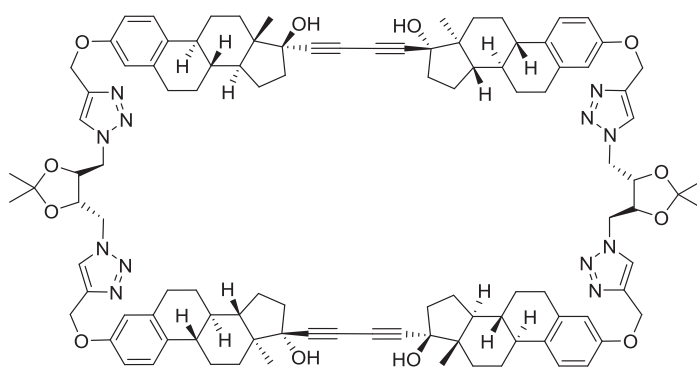


Según el método general se hacen reaccionar el dímero **II.45d** (50.0 mg, 0.06 mmol, 1.0 equiv.) y $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (57.9 mg, 0.29 mmol, 5.0 equiv.). La mezcla resultante se refluxe durante 1.5 horas, obteniéndose tras cromatografía flash (SiO_2 , AcOEt a AcOEt + gotas de MeOH) **II.46d** puro como un sólido blanco (35.1 mg, 70%).

P. f. = descompone por encima de 194 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{28} - 4.6$ (c 0.17, CHCl_3); IR (KBr) $\nu_{\text{máx.}}$ 3435, 2930, 2868, 1608, 1578, 1498, 1459, 1431, 1381, 1279, 1251, 1234, 1138, 1051 cm^{-1} ; ^1H -RMN (300 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ 7.65 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H, $\text{C}_{\text{Esp-4}}$), 7.63 (s, 4H, $\text{N}_3\text{C}=\text{CH}$), 7.21 (d, $J = 7.8$ Hz, 4H, $\text{C}_{\text{Esp-3}}$, $\text{C}_{\text{Esp-5}}$), 6.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 4H, H-1), 6.47 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 4H, H-2), 6.30 (d, $J = 2.4$ Hz, 4H, H-4), 5.51 y 5.46 (sist. AB, $J = 17.1$ Hz, 8H, OCH_2), 5.01 y 4.96 (sist. AB, $J = 14.7$ Hz, 8H, CH_2N_3), 2.56 (m, 4H, H-6), 2.38 (dd, $J = 16.8, 5.1$ Hz, 4H), 2.18-2.09 (m, 8H), 1.98-1.54 (m, 32H), 1.34-1.18 (m, 12H), 1.00 (qd, $J = 12.3, 5.7$ Hz, 4H), 0.73 (s, 12H, H-18); ^{13}C -RMN (75 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ 155.5 (4C, C-3), 153.7 (4C, $\text{C}_{\text{Esp-2}}$, $\text{C}_{\text{Esp-6}}$), 144.1 (4C, $\text{N}_3\text{C}=\text{CH}$), 138.6 (2CH, $\text{C}_{\text{Esp-4}}$), 137.6 (4C, C-5), 132.1 (4C, C-10), 125.9 (4CH, C-1), 123.9 (4CH, $\text{N}_3\text{C}=\text{CH}$), 122.0 (4CH, $\text{C}_{\text{Esp-3}}$, $\text{C}_{\text{Esp-5}}$), 114.2 (4CH, C-4), 111.6 (4CH, C-2), 85.1 (4C, $\text{C}\equiv\text{C}$), 79.5 (4C, C-17), 69.5 (4C, $\text{C}\equiv\text{C}$), 61.2 (4CH₂, CH_2N_3), 54.6 (4CH₂, OCH_2), 49.7 (4CH, C-14), 48.4 (4C, C-13), 44.1

(4CH, C-9), 38.9 (4CH, C-8), 37.9 (4CH₂, C-16), 32.8 (4CH₂, C-12), 29.3 (4CH₂, C-6), 27.0 (4CH₂, C-7), 26.2 (4CH₂, C-11), 22.5 (4CH₂, C-15), 12.5 (4CH₃, C-18); MS (ESI) m/z 1713.2 [M+H]⁺; análisis elemental calculado para C₁₀₆H₁₁₄N₁₄O₈: C, 74.36; H, 6.71; N, 11.45; encontrado: C, 74.23; H, 6.59; N, 11.27.

Síntesis del macrociclo tetramérico II.46e

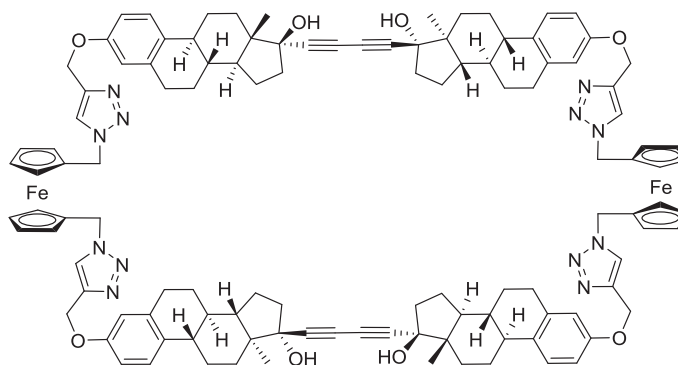


Según el método general se hacen reaccionar el dímero **II.45e** (50.0 mg, 0.06 mmol, 1.0 equiv.) y Cu(OAc)₂·H₂O (56.9 mg, 0.29 mmol, 5.0 equiv.). La mezcla resultante se refluje durante 1 hora, obteniéndose tras cromatografía flash (SiO₂, Hexano/AcOEt 1:2 a 1:4) **II.46e** puro como un sólido blanco (33.1 mg, 66%).

P. f. = descompone por encima de 240 °C; $[\alpha]_D^{27} - 44.2$ (c 0.05, CHCl₃); IR (KBr) $\nu_{\text{máx.}}$ 3436, 2931, 1610, 1498, 1454, 1382, 1230, 1140, 1053 cm⁻¹; ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ 7.35 (s, 4H, N₃C=CH), 6.97 (d, J = 8.7 Hz, 4H, H-1), 6.64 (d, J = 2.4 Hz, 4H, H-4), 6.51 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 4H, H-2), 5.34 y 5.27 (sist. AB, J = 14.7 Hz, 8H, OCH₂), 4.72 y 4.38 (sist. AB, J = 15.0 Hz, 8H, CH₂N₃), 3.54 (s, 4H, OCH_{Esp}), 2.87-2.69 (m, 8H, H-6), 2.32-1.29 (m, 56H), 0.83 (s, 12H, CH_{3-Esp}), 0.45 (s, 12H, H-18); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ 154.8 (4C, C-3), 144.9 (4C, N₃C=CH), 138.0 (4C, C-5), 132.7 (4C, C-10), 126.2 (4CH, C-1), 124.8 (4CH, N₃C=CH), 115.8 (4CH, C-4), 111.2 (4CH, C-2), 109.4 (2C, C_{Esp}), 83.3 (4C, C≡C),

80.2 (4C, C-17), 73.2 (4CH, CH_{Esp}), 70.0 (4C, C≡C), 60.9 (4CH₂, CH₂N₃), 49.8 (4CH, C-14), 48.0 (4C, C-13), 47.7 (4CH₂, OCH₂), 43.6 (4CH, C-9), 39.2 (4CH, C-8), 38.9 (4CH₂, C-16), 33.1 (4CH₂, C-12), 29.6 (4CH₂, C-6), 27.2 (4CH₂, C-7), 26.1 (4CH₂, C-11), 25.8 (4CH₃, CH_{3-Esp}), 22.8 (4CH₂, C-15), 12.7 (4CH₃, C-18); MS (ESI) *m/z* 1780.2 [M+Na]⁺, 1758.7 [M+H]⁺; análisis elemental calculado para C₁₀₆H₁₂₄N₁₂O₁₂: C, 72.41; H, 7.11; N, 9.56; encontrado: C, 74.57; H, 7.23; N, 9.34.

Síntesis del macrociclo tetramérico II.46f



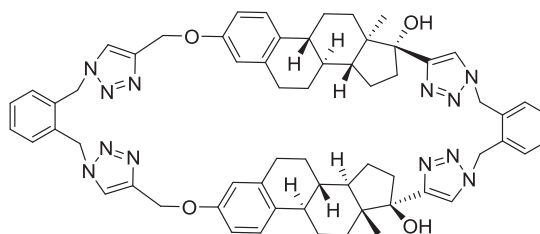
Según el método general se hacen reaccionar el dímero **II.45f** (50.0 mg, 0.05 mmol, 1.0 equiv.) y Cu(OAc)₂·H₂O (51.9 mg, 0.26 mmol, 5.0 equiv.). La mezcla resultante se refluxe durante 1 hora, obteniéndose tras cromatografía flash (SiO₂, Hexano/AcOEt 1:2 a 1:3) **II.46f** puro como un sólido amarillo (30.0 mg, 60%).

P. f. = descompone por encima de 220 °C; [α]_D²⁷ – 32.5 (c 0.12, CHCl₃); IR (KBr) ν_{máx.} 3435, 2926, 2856, 1609, 1498, 1455, 1380, 1280, 1235, 1138, 1051 cm⁻¹; ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ 7.49 (m, 4H, N₃C=CH), 7.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H, H-1), 6.65 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 4H, H-2), 6.57 (d, *J* = 2.4 Hz, 4H, H-4), 5.21 (s, 8H, OCH₂), 5.13 (s, 8H, CH₂N₃), 4.08 (d ancho, *J* = 6.9 Hz, 8H, Cp), 4.02 (d ancho, *J* = 6.9 Hz, 8H, Cp), 2.83-2.61 (m, 8H, H-6), 2.31-2.23 (m, 8H), 2.07-

1.59 (m, 32H), 1.41-1.07 (m, 16H), 0.84 (s, 12H, H-18); ^{13}C -RMN (75 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ 155.2 (4C, C-3), 144.6 (4C, $\text{N}_3\text{C}=\text{CH}$), 137.7 (4C, C-5), 132.6 (4C, C-10), 126.1 (4CH, C-1), 122.8 (4CH, $\text{N}_3\text{C}=\text{CH}$), 115.0 (4CH, C-4), 112.4 (4CH, C-2), 83.6 (4C, $\text{C}\equiv\text{C}$), 82.7 (4C, Cp), 79.8 (4C, C-17), 69.6 (4C, $\text{C}\equiv\text{C}$), 69.3 (8CH, Cp), 69.2 (8CH, Cp), 61.5 (4CH_2 , CH_2N_3), 49.7 (4CH, C-14), 49.3 (4CH_2 , OCH_2), 47.9 (4C, C-13), 43.8 (4CH, C-9), 39.1 (4CH, C-8), 38.4 (4CH_2 , C-16), 33.0 (4CH_2 , C-12), 29.5 (4CH_2 , C-6), 27.1 (4CH_2 , C-7), 26.1 (4CH_2 , C-11), 22.6 (4CH_2 , C-15), 12.6 (4CH_3 , C-18); MS (ESI) m/z 1926.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$; análisis elemental calculado para $\text{C}_{116}\text{H}_{124}\text{Fe}_2\text{N}_{12}\text{O}_8$: C, 72.34; H, 6.49; N, 8.73; encontrado: C, 72.11; H, 6.36; N, 8.45.

II.4.7 Síntesis de los macrociclos II.47 vía CAACu

Síntesis del macrociclo dimérico II.47aa

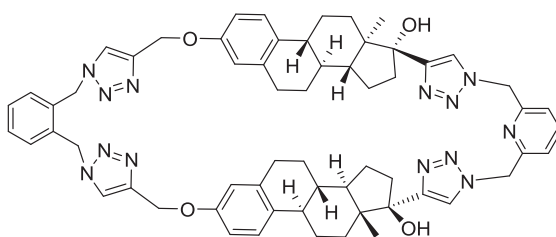


Según el método general, se hacen reaccionar la diazida **II.50a** (10.9 mg, 0.06 mmol, 1.0 equiv.), el bis-alquino **II.45a** (50 mg, 0.06 mmol, 1.0 equiv.), (+)-*L*-ascorbato de sodio (23 mg, 0.12 mmol, 2.0 equiv.) y $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (7.2 mg, 0.03 mmol, 0.5 equiv) en DMF (80 mL) durante 3 días, obteniéndose tras cromatografía flash (SiO_2 , Hexano/ AcOEt 1:3 a AcOEt/MeOH 200:1) **II.47aa** puro, como un sólido blanco (34.7 mg, 57%).

P. f. = 183-185 °C; $[\alpha]_D^{29} + 24.8$ (c 0.33, CHCl_3); IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ 3435, 2929, 2868, 1608, 1497, 1456, 1380, 1280, 1253, 1231, 1131 cm^{-1} ; ^1H -RMN (300

MHz, CDCl₃) δ 7.61 (s, 2H, N₃C=CH), 7.44 (m, 4H, Ar), 7.37 (m, 2H, Ar), 7.26 (m, 2H, Ar), 6.99 (s, 2H, N₃C=CH), 6.80 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H-1), 6.58 (d, J = 2.7 Hz, 2H, H-4), 6.47 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 2H, H-2), 5.68 y 5.48 (sist. AB, J = 15.0 Hz, 2H, CH₂N₃), 5.61 (s ancho, 4H, CH₂N₃), 4.94 (s ancho, 4H, OCH₂), 2.77 (m, 4H, H-6), 2.43 (m, 2H), 2.01-1.86 (m, 12H), 1.70-1.25 (m, 12H), 1.02 (s, 6H, H-18), 0.62 (t ancho, J = 12.3 Hz, 2H, OH); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 156.0 (2C, C-3), 154.1 (2C, N₃C=CH), 145.0 (2C, N₃C=CH), 137.9 (2C, C-5), 133.0 (2C, C-10), 132.9 (4C, Ar), 131.3 (2CH, Ar), 130.2 (2CH, Ar), 130.1 (2CH, Ar), 129.7 (2CH, Ar), 126.3 (2CH, C-1), 122.4 (2CH, N₃C=CH), 121.9 (2CH, N₃C=CH), 114.3 (2CH, C-4), 112.4 (2CH, C-2), 82.5 (2C, C-17), 61.8 (2CH₂, N₃CH₂), 51.2 (2CH₂, N₃CH₂), 51.1 (2CH₂, OCH₂), 48.5 (2CH, C-14), 47.3 (2C, C-13), 43.4 (2CH, C-9), 39.3 (2CH, C-8), 38.0 (2CH₂, C-16), 32.8 (2CH₂, C-12), 29.7 (2CH₂, C-6), 27.3 (2CH₂, C-7), 26.3 (2CH₂, C-11), 23.4 (2CH₂, C-15), 14.2 (2CH₃, C-18); MS (ESI) m/z 1010.0 [M+H-2H₂O]⁺, 1027.9 [M+H-H₂O]⁺, 1045.9 [M+H]⁺; análisis elemental calculado para C₆₂H₆₈N₁₂O₄: C, 71.24; H, 6.56, N, 16.08; encontrado: C, 71.41; H, 6.32; N, 16.28.

Síntesis del macrociclo dimérico II.47ad

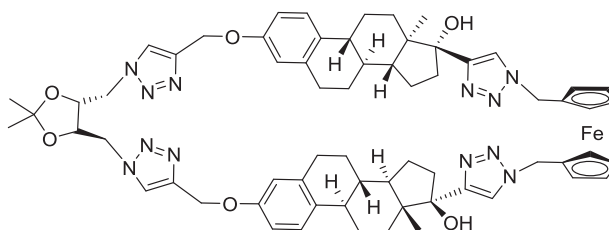


Según el método general, se hacen reaccionar la diazida **II.50d** (11 mg, 0.06 mmol, 1.0 equiv.), el bis-alquino **II.45a** (50 mg, 0.06 mmol, 1.0 equiv.), (+)-L-ascorbato de sodio (23 mg, 0.12 mmol, 2.0 equiv.) y CuSO₄·5H₂O (7.2 mg, 0.03 mmol, 0.5 equiv.) en DMF (80 mL) durante 3 días, obteniéndose tras

cromatografía flash (SiO₂, AcOEt a AcOEt/MeOH 25:1) **II.47ad** puro, como un sólido amarillo (23.2 mg, 38%).

P. f. = 200-202 °C; $[\alpha]_D^{28} + 32.1$ (c 0.42, CHCl₃); IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ 3436, 2930, 2869, 1731, 1608, 1497, 1459, 1280, 1232, 1131, 1048 cm⁻¹; ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.69 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-4_{py}), 7.53 (s, 2H, N₃C=CH), 7.43-7.33 (m, 4H, Ar), 7.13 (s, 2H, N₃C=CH), 7.09 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H-3_{py}, H-5_{py}), 6.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-1), 6.61-6.57 (m, 4H, H-2, H-4), 5.67 y 5.56 (sist. AB, *J* = 15.3 Hz, 4H, CH₂N_{3-py}), 5.60 (m, 4H, CH₂N_{3-Esp}), 5.00 (s ancho, 4H, OCH₂), 2.71 (m, 4H, H-6), 2.36-1.97 (m, 14H), 1.55-1.18 (m, 12H), 0.97 (s, 6H, H-18), 0.58 (t ancho, *J* = 12.9 Hz, 2H, OH); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 156.1 (2C, C-3), 154.6 (2C, C-2_{py}, C-6_{py}), 154.1 (2C, N₃C=CH), 145.1 (2C, N₃C=CH), 138.7 (CH, C-4_{py}), 138.0 (2C, C-5), 133.0 (2C, Ar), 132.9 (2C, C-10), 130.9 (2CH, Ar), 130.0 (2CH, Ar), 126.2 (2CH, C-1), 122.6 (2CH, N₃C=CH), 122.2 (2CH, C-3_{py}, C-5_{py}), 121.5 (2CH, N₃C=CH), 114.8 (2CH, C-4), 112.2 (2CH, C-2), 82.3 (2C, C-17), 61.9 (2CH₂, CH₂N₃), 55.0 (2CH₂, CH₂N₃), 51.2 (2CH₂, OCH₂), 48.6 (2CH, C-14), 47.4 (2C, C-13), 43.6 (2CH, C-9), 39.4 (2CH, C-8), 37.9 (2CH₂, C-16), 33.0 (2CH₂, C-12), 29.7 (2CH₂, C-6), 27.4 (2CH₂, C-7), 26.3 (2CH₂, C-11), 23.4 (2CH₂, C-15), 14.2 (2CH₃, C-18); MS (ESI) *m/z* 1046.9 [M+H]⁺; análisis elemental calculado para C₆₁H₆₇N₁₃O₄: C, 70.03; H, 6.45, N, 17.40; encontrado: C, 70.21; H, 6.60; N, 17.52.

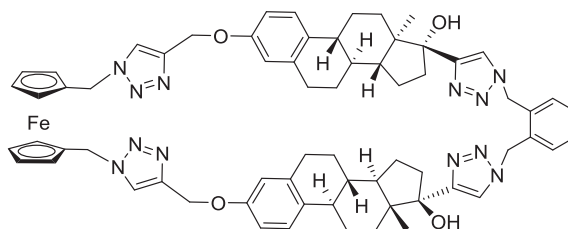
Síntesis del macrociclo dimérico **II.47ef**



Según el método general, se hacen reaccionar la diazida **II.50f** (17.2 mg, 0.06 mmol, 1.0 equiv.), el bis-alquino **II.45e** (51.1 mg, 0.06 mmol, 1.0 equiv.), (+)-*L*-ascorbato de sodio (23 mg, 0.12 mmol, 2.0 equiv.) y $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (7.2 mg, 0.03 mmol, 0.5 equiv.) en DMF (80 mL) durante 3 días, obteniéndose tras cromatografía flash (SiO_2 , Hexano/AcOEt 1:3 a AcOEt/MeOH 200:1) **II.47ef** puro, como un sólido amarillo (28.7 mg, 42%).

P. f. = 193-195 °C; $[\alpha]_D^{27} + 10.4$ (c 0.44, CHCl_3); IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ 3436, 2929, 1609, 1497, 1456, 1381, 1232, 1049, 815 cm^{-1} ; ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.55 (s, 2H, $\text{N}_3\text{C}=\text{CH}$), 7.45 (s, 2H, $\text{N}_3\text{C}=\text{CH}$), 7.01 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H-1), 6.68-6.64 (m, 4H, H-2, H-4), 5.30-5.17 (m, 8H, OCH_2 , $\text{CH}_2\text{N}_{3-\text{Fc}}$), 4.51 y 4.40 (sist. AB, $J = 14.4$ Hz, 4H, $\text{CH}_2\text{N}_{3-\text{Esp}}$), 4.20 (s, 6H, Cp), 4.13 (s, 2H, Cp), 3.88 (m, 2H, OCH_{Esp}), 2.77 (m, 4H, H-6), 2.37 (m, 2H), 2.08 (m, 4H), 1.90 (m, 6H), 1.64-1.25 (m, 14H), 1.01 (s, 6H, $\text{CH}_3\text{-Esp}$), 0.98 (s, 6H, H-18), 0.68 (t ancho, $J = 12.0$ Hz, 2H, OH); ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 155.6 (2C, C-3), 153.8 (2C, $\text{N}_3\text{C}=\text{CH}$), 145.1 (2C, $\text{N}_3\text{C}=\text{CH}$), 138.0 (2C, C-5), 133.0 (2C, C-10), 126.3 (2CH, C-1), 124.2 (2CH, $\text{N}_3\text{C}=\text{CH}$), 121.2 (2CH, $\text{N}_3\text{C}=\text{CH}$), 115.1 (2CH, C-4), 112.2 (2CH, C-2), 110.3 (2C, C_{Esp}), 83.2 (2C, Cp), 82.4 (2C, C-17), 75.2 (2CH, OCH_{Esp}), 69.5 (4CH, Cp), 69.2 (2CH, Cp), 69.0 (2CH, Cp), 61.7 (2CH_2 , CH_2N_3), 49.9 (2CH_2 , CH_2N_3), 49.3 (2CH_2 , OCH_2), 48.6 (2CH, C-14), 47.3 (2C, C-13), 43.5 (2CH, C-9), 39.4 (2CH, C-8), 38.1 (2CH_2 , C-16), 33.0 (2CH_2 , C-12), 29.8 (2CH_2 , C-6), 27.3 (2CH_2 , C-7), 26.4 (2CH_3 , $\text{CH}_3\text{-Esp}$), 26.3 (2CH_2 , C-11), 23.4 (2CH_2 , C-15), 14.2 (2CH_3 , C-18); MS (ESI) m/z 1177.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$; análisis elemental calculado para $\text{C}_{65}\text{H}_{76}\text{FeN}_{12}\text{O}_6$: C, 66.32; H, 6.51, N, 14.28; encontrado: C, 66.54; H, 6.78; N, 14.42.

Síntesis del macrociclo dimérico II.47fa



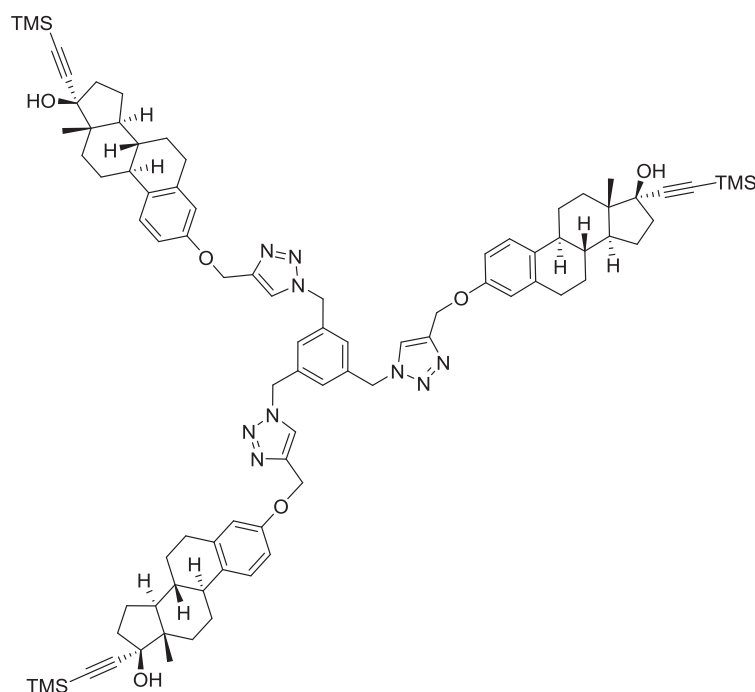
Según el método general, se hacen reaccionar la diazida **II.50a** (10.9 mg, 0.06 mmol, 1.0 equiv.), el bis-alquino **II.45f** (56 mg, 0.06 mmol, 1.0 equiv.), (+)-*L*-ascorbato de sodio (23 mg, 0.12 mmol, 2.0 equiv) y $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (7.2 mg, 0.03 mmol, 0.5 equiv.) en DMF (80 mL) durante 3 días, obteniéndose tras cromatografía flash (SiO_2 , Hexano/AcOEt 1:3 a AcOEt/MeOH 200:1) **II.47fa** puro, como un sólido amarillo (29.4 mg, 44%).

P. f. = 197-199 °C; $[\alpha]_D^{29} + 7.6$ (c 0.29, CHCl_3); IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ 3436, 2924, 2853, 1719, 1608, 1497, 1458, 1379, 1280, 1233, 1049 cm^{-1} ; ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.63 (s, 2H, $\text{N}_3\text{C}=\text{CH}$), 7.52 (s, 2H, $\text{N}_3\text{C}=\text{CH}$), 7.40-7.38 (m, 2H, Ar), 7.26-7.24 (m, 2H, Ar), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H-1), 6.65 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 2H, H-2), 6.59 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H, H-4), 5.60 y 5.48 (sist. AB, $J = 15.0$ Hz, 2H, CH_2N_3), 5.11 (s, 4H, OCH_2), 5.05 (s, 4H, CH_2N_3), 4.15 (s, 4H, Cp), 4.09 (s, 4H, Cp), 2.75 (m, 4H, H-6), 2.35 (m, 2H), 2.16-1.78 (m, 6H), 1.68-1.25 (m, 12H), 1.00 (s, 6H, H-18), 0.92-0.79 (m, 6H), 0.57 (t ancho, $J = 12.6$ Hz, 2H, OH); ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 155.9 (2C, C-3), 154.0 (2C, $\text{N}_3\text{C}=\text{CH}$), 144.3 (2C, $\text{N}_3\text{C}=\text{CH}$), 138.0 (2C, C-5), 133.2 (2C, Ar), 133.0 (2C, 2C, C-10), 130.5 (2CH, Ar), 129.8 (2CH, Ar), 126.3 (2CH, C-1), 122.9 (2CH, $\text{N}_3\text{C}=\text{CH}$), 121.8 (2CH, $\text{N}_3\text{C}=\text{CH}$), 114.6 (2CH, C-4), 112.3 (2CH, C-2), 83.3 (2C, Cp), 82.3 (2C, C-17), 69.3 (8CH, Cp), 61.8 (2CH₂, $\text{CH}_2\text{N}_{3\text{-Esp}}$), 51.4 (2CH₂, $\text{CH}_2\text{N}_3'$), 49.2 (2CH₂, OCH_2), 48.5 (2CH, C-14), 47.3 (2C, C-13), 43.5 (2CH, C-9), 39.3 (2CH, C-8), 37.9 (2CH₂, C-16), 33.0 (2CH₂, C-12), 29.7 (2CH₂, C-6), 27.3 (2CH₂, C-7), 26.1 (2CH₂, C-11), 23.3 (2CH₂, C-15), 14.2

(2CH₃, C-18); MS (ESI) m/z 1153.4 [M+H]⁺; análisis elemental calculado para C₆₆H₇₂FeN₁₂O₄: C, 68.74; H, 6.29, N, 14.58; encontrado: C, 68.92; H, 6.15; N, 14.76.

II.4.8 Síntesis de los trímeros II.54 *vía* CAACu

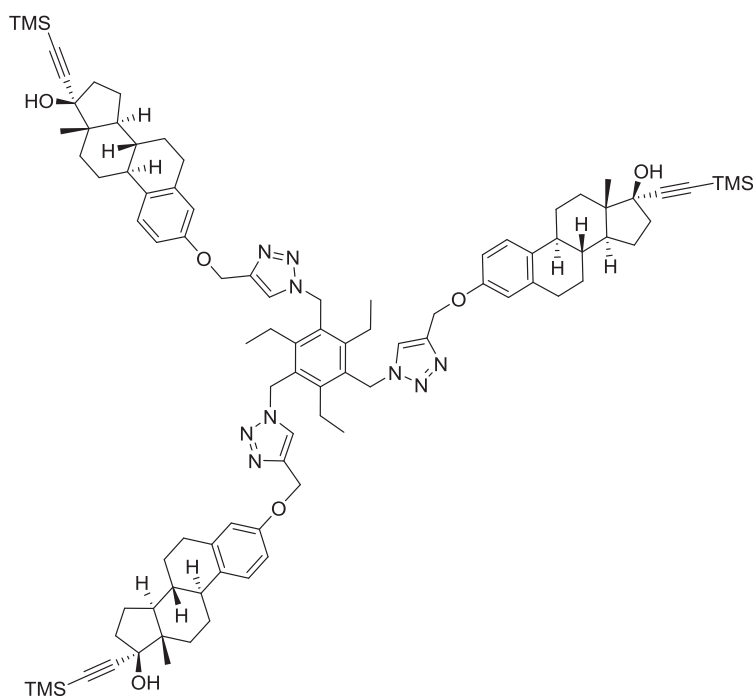
Síntesis del trímero II.54a



Según el método general, se hacen reaccionar la triazida **II.53a** (53.7 mg, 0.22 mmol, 1.0 equiv.), el bis-alquino **II.44** (296.4 mg, 0.73 mmol, 3.3 equiv.), (+)-L-ascorbato de sodio (26.3 mg, 0.13 mmol, 0.6 equiv) y CuSO₄·5H₂O (16.5 mg, 0.07 mmol, 0.3 equiv.) en DMF (16 mL) durante 2.5 horas, obteniéndose tras cromatografía flash (SiO₂, Hexano/AcOEt 2:1 a 1:2) **II.54a** puro, como un sólido blanco (229.5 mg, 71%).

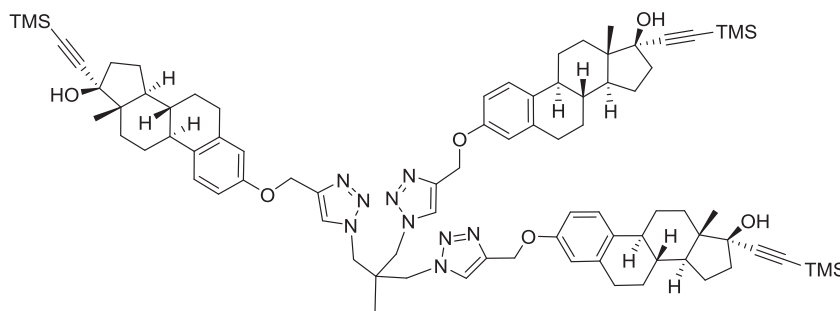
P. f. = 144-146 °C; $[\alpha]_D^{30} + 36.0$ (c 0.72, CHCl_3); IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ 3436, 2933, 2871, 2159, 1610, 1498, 1456, 1380, 1250, 1047, 844 cm^{-1} ; ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.56 (s, 3H, $\text{N}_3\text{C}=\text{CH}$), 7.22 (d, $J = 8.7$ Hz, 3H, H-1), 7.14 (s, 3H, Ar), 6.77 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 3H, H-2), 6.70 (d, $J = 2.4$ Hz, 3H, H-4), 5.47 (s, 6H, OCH_2), 5.16 (s, 6H, CH_2N_3), 2.83 (m, 6H, H-6), 2.38-2.13 (m, 9H), 2.04-1.32 (m, 33H), 0.86 (s, 9H, H-18), 0.18 (s, 27H, TMS); ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 156.0 (3C, C-3), 145.3 (3C, $\text{N}_3\text{C}=\text{CH}$), 138.1 (3C, C-5), 136.8 (3C, Ar), 133.2 (3C, C-10), 127.6 (3CH, Ar), 126.5 (3CH, C-1), 122.8 (3CH, $\text{N}_3\text{C}=\text{CH}$), 114.7 (3CH, C-4), 112.1 (3CH, C-2), 109.4 (3C, $\text{C}\equiv\text{C}$ -TMS), 90.1 (3C, $\text{C}\equiv\text{C}$ -TMS), 80.0 (3C, C-17), 62.0 (3 CH_2 , CH_2N_3), 53.3 (3 CH_2 , OCH_2), 49.6 (3CH, C-14), 47.2 (3C, C-13), 43.7 (3CH, C-9), 39.3 (3CH, C-8), 38.9 (3 CH_2 , C-16), 32.8 (3 CH_2 , C-12), 29.8 (3 CH_2 , C-6), 27.2 (3 CH_2 , C-7), 26.4 (3 CH_2 , C-11), 22.8 (3 CH_2 , C-15), 12.8 (3 CH_3 , C-18), 0.02 (9 CH_3 , TMS); MS (ESI) m/z 1463.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis del trímero II.54b



Según el método general, se hacen reaccionar la triazida **II.53b** (145.5 mg, 0.44 mmol, 1.0 equiv.), el bis-alquino **II.44** (541.6 mg, 1.32 mmol, 3.0 equiv.), (+)-L-ascorbato de sodio (26.3 mg, 0.13 mmol, 0.6 equiv.) y CuSO₄·5H₂O (16.7 mg, 0.07 mmol, 0.3 equiv.) en DMF (20 mL) durante 1.5 horas, obteniéndose tras cromatografía flash (SiO₂, Hexano/AcOEt 2:1 a 1:1) **II.54b** puro, como un sólido blanco (516.4 mg, 75%).

P. f. = 155-156 °C; $[\alpha]_D^{25} - 10.2$ (c 0.5, CHCl₃); IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ 3436, 2933, 2872, 2159, 1609, 1498, 1455, 1381, 1250, 1046, 843 cm⁻¹; ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.37 (s, 3H, N₃C=CH), 7.20 (d, *J* = 8.7 Hz, 3H, H-1), 6.75 (dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 3H, H-2), 6.68 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H, H-4), 5.64 (s, 6H, OCH₂), 5.13 (s, 6H, CH₂N₃), 2.80 (m, 12H, CH₂CH_{3-Esp}, H-6), 2.36-2.26 (m, 6H), 2.17 (m, 3H), 2.04-1.62 (m, 21H), 1.50-1.26 (m, 12H), 0.94 (t, *J* = 7.2 Hz, 9H, CH₂CH_{3-Esp}), 0.86 (s, 9H, H-18), 0.17 (s, 27H, TMS); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 156.0 (3C, C-3), 146.5 (3C, C-2_{Esp}, C-4_{Esp}, C-6_{Esp}), 144.7 (3C, N₃C=CH), 138.1 (3C, C-5), 133.2 (3C, C-10), 129.6 (3C, C-1_{Esp}, C-3_{Esp}, C-5_{Esp}), 126.4 (3CH, C-1), 122.0 (3CH, N₃C=CH), 114.8 (3CH, C-4), 112.3 (3CH, C-2), 109.4 (3C, C≡C-TMS), 90.1 (3C, C≡C-TMS), 80.1 (3C, C-17), 62.0 (3CH₂, CH₂N₃), 49.6 (3CH, C-14), 47.9 (3CH₂, OCH₂), 47.2 (3C, C-13), 43.7 (3CH, C-9), 39.4 (3CH, C-8), 38.9 (3CH₂, C-16), 32.8 (3CH₂, C-12), 29.8 (3CH₂, C-6), 27.2 (3CH₂, C-7), 26.4 (3CH₂, C-11), 23.6 (3CH₂, CH₂CH_{3-Esp}), 22.8 (3CH₂, C-15), 15.2 (3CH₃, CH₂CH_{3-Esp}), 12.8 (3CH₃, C-18), 0.03 (9CH₃, TMS); MS (ESI) *m/z* 1548.2 [M+H]⁺.

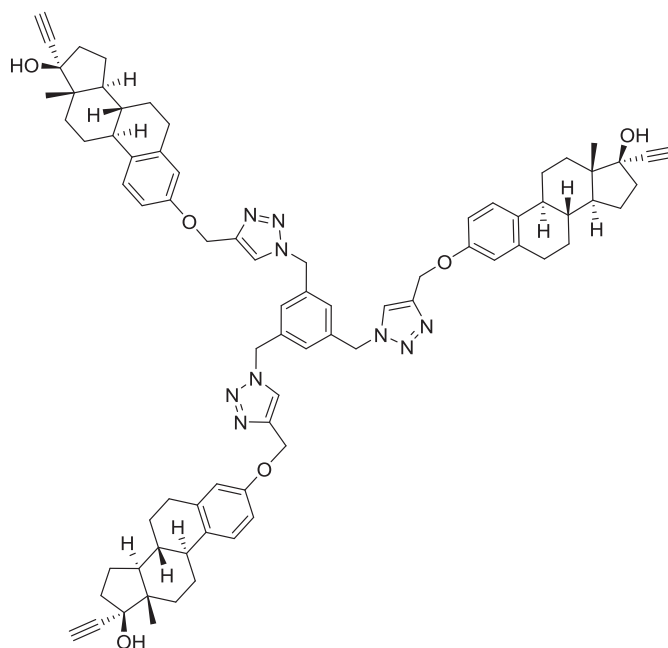
Síntesis del trímero **II.54c**

Según el método general, se hacen reaccionar la triazida **II.53c** (80 mg, 0.41 mmol, 1.0 equiv.), el bis-alquino **II.44** (500.5 mg, 1.23 mmol, 3.0 equiv.), (+)-L-ascorbato de sodio (48.7 mg, 0.25 mmol, 0.6 equiv.) y $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (30.7 mg, 0.12 mmol, 0.3 equiv.) en DMF (20 mL) durante 3 horas, obteniéndose tras cromatografía flash (SiO_2 , Hexano/AcOEt 2:1 a 1:2) **II.54c** puro, como un sólido blanco (417.4 mg, 72%).

P. f. = 146-148 °C; $[\alpha]_D^{25} - 6.3$ (c 0.19, CHCl_3); IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ 3436, 2933, 2872, 2160, 1609, 1498, 1456, 1380, 1250, 1046, 843 cm^{-1} ; ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (s, 3H, $\text{N}_3\text{C}=\text{CH}$), 7.23 (d, $J = 8.7$ Hz, 3H, H-1), 6.80 (dd, $J = 8.7, 2.7$ Hz, 3H, H-2), 6.72 (d, $J = 2.7$ Hz, 3H, H-4), 5.21 (s, 6H, OCH_2), 4.42 (s, 6H, CH_2N_3), 2.84 (m, 6H, H-6), 2.39-2.26 (m, 6H), 2.23-2.15 (m, 3H), 2.04-1.63 (m, 21H), 1.54-1.26 (m, 12H), 0.87 (s, 9H, H-18), 0.84 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Esp}$), 0.18 (s, 27H, TMS); ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 156.0 (3C, C-3), 144.5 (3C, $\text{N}_3\text{C}=\text{CH}$), 138.2 (3C, C-5), 133.3 (3C, C-10), 126.5 (3CH, C-1), 125.5 (3CH, $\text{N}_3\text{C}=\text{CH}$), 114.9 (3CH, C-4), 112.3 (3CH, C-2), 109.5 (3C, $\text{C}\equiv\text{C-TMS}$), 90.1 (3C, $\text{C}\equiv\text{C-TMS}$), 80.1 (3C, C-17), 61.9 (3CH₂, CH_2N_3), 53.4 (3CH₂, OCH_2), 49.6 (3CH, C-14), 47.2 (3C, C-13), 43.7 (3CH, C-9), 41.6 (C, C_{Esp}), 39.4 (3CH, C-8), 38.9 (3CH₂, C-16), 32.8 (3CH₂, C-12), 29.8 (3CH₂, C-6), 27.2 (3CH₂, C-7), 26.4 (3CH₂, C-11), 22.8 (3CH₂, C-15), 19.2 (CH₃, $\text{CH}_3\text{-Esp}$), 12.8 (3CH₃, C-18), 0.04 (9CH₃, TMS); MS (ESI) m/z 1416.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

II.4.9 Desprotección de los alquinos II.54

Síntesis del trímero II.52a

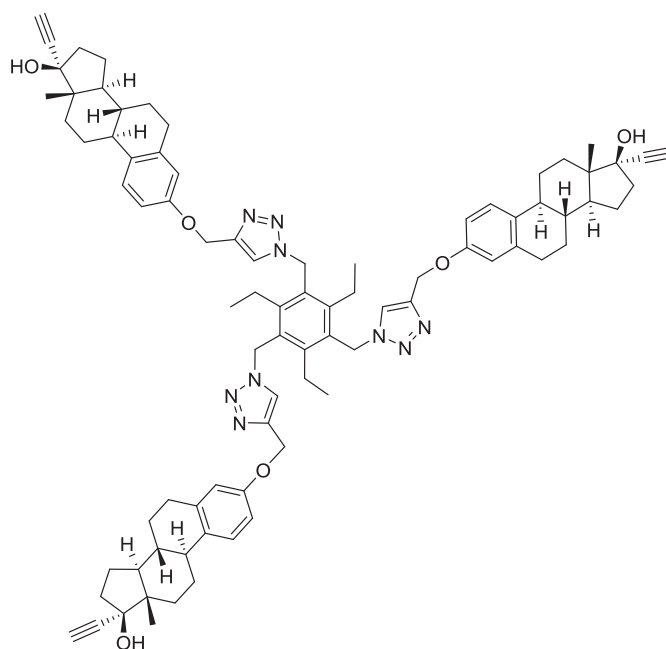


Siguiendo el procedimiento general, se hace reaccionar **II.54a** (166.3 mg, 0.11 mmol, 1.0 equiv.) y TBAF·3H₂O (118.6 mg, 0.38 mmol, 3.3 equiv.) en THF (12 ml), obteniéndose tras cromatografía flash (SiO₂, Hexano/AcOEt 1:2 a 1:4) **II.52a** puro, como un sólido blanco (139.2 mg, 98%).

P. f. = 165-167 °C; $[\alpha]_D^{29} + 2.5$ (c 0.60, CHCl₃); IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ 3435, 3299, 2931, 2870, 1609, 1576, 1497, 1252, 1233, 1051, 1016 cm⁻¹; ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (s, 3H, N₃C=CH), 7.19 (d, J = 8.7 Hz, 3H, H-1), 7.13 (s, 3H, Ar), 6.75 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 3H, H-2), 6.69 (d, J = 2.7 Hz, 3H, H-4), 5.47 (s, 6H, OCH₂), 5.15 (s, 6H, CH₂N₃), 2.81 (m, 6H, H-6), 2.60 (s, 3H, C \equiv CH), 2.36-2.17 (m, 9H), 2.06-1.65 (m, 21H), 1.53-1.26 (m, 12H), 0.87 (s, 9H, H-18); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 156.0 (3C, C-3), 145.3 (3C, N₃C=CH), 138.1 (3C, C-5), 136.8 (3C, Ar), 133.3 (3C, C-10), 127.5 (3CH, Ar), 126.4 (3CH, C-1), 122.8 (3CH, N₃C=CH), 114.7

(3CH, C-4), 112.1 (3CH, C-2), 87.5 (3C, C≡CH), 79.8 (3C, C-17), 74.0 (3C, C≡CH), 62.0 (3CH₂, CH₂N₃), 53.3 (3CH₂, OCH₂), 49.4 (3CH, C-14), 47.1 (3C, C-13), 43.5 (3CH, C-9), 39.3 (3CH, C-8), 38.9 (3CH₂, C-16), 32.7 (3CH₂, C-12), 29.8 (3CH₂, C-6), 27.2 (3CH₂, C-7), 26.3 (3CH₂, C-11), 22.8 (3CH₂, C-15), 12.7 (3CH₃, C-18); MS (ESI) m/z 1247.2 [M+H]⁺; análisis elemental calculado para C₇₈H₈₇N₉O₆: C, 75.15; H, 7.03; N, 10.11; encontrado: C, 74.90; H, 6.88; N, 10.33.

Síntesis del trímero II.52b

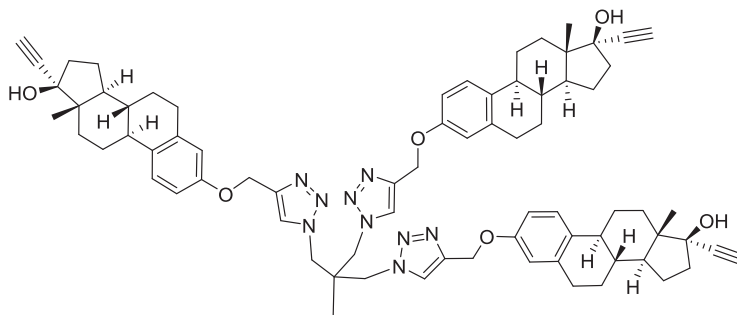


Siguiendo el procedimiento general, se hace reaccionar **II.54b** (457.2 mg, 0.30 mmol, 1.0 equiv.) y TBAF·3H₂O (335.1 mg, 1.06 mmol, 3.3 equiv.) en THF (20 mL), obteniéndose tras cromatografía flash (SiO₂, AcOEt) **II.52b** puro, como un sólido blanco (355.6 mg, 91%).

P. f. = 148-150 °C; $[\alpha]_D^{25}$ – 3.5 (*c* 0.17, CHCl₃); IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ 3436, 2931, 2871, 1609, 1497, 1454, 1380, 1280, 1232, 1145, 1047 cm⁻¹; ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (s, 3H, N₃C=CH), 7.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 3H, H-1), 6.73 (dd, *J* = 8.4, 2.4

Hz, 3H, H-2), 6.67 (d, $J = 2.4$ Hz, 3H, H-4), 5.64 (s, 6H, OCH₂), 5.12 (s, 6H, CH₂N₃), 2.79 (m, 12H, CH₂CH_{3-Esp}, H-6), 2.61 (s, 3H, C≡CH), 2.38-2.29 (m, 6H), 2.24-2.17 (t ancho, $J = 12.0$ Hz, 3H, OH), 2.07-1.30 (m, 33H), 0.95 (t, $J = 7.2$ Hz, 9H, CH₂CH_{3-Esp}), 0.88 (s, 9H, H-18); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 156.0 (3C, C-3), 146.5 (3C, C-2_{Esp}, C-4_{Esp}, C-6_{Esp}), 144.7 (3C, N₃C=CH), 138.0 (3C, C-5), 133.2 (3C, C-10), 129.6 (3C, C-1_{Esp}, C-3_{Esp}, C-5_{Esp}), 126.4 (3CH, C-1), 122.0 (3CH, N₃C=CH), 114.7 (3CH, C-4), 112.2 (3CH, C-2), 87.5 (3C, C≡CH), 79.8 (3C, C-17), 74.0 (3C, C≡CH), 62.0 (3CH₂, CH₂N₃), 49.4 (3CH, C-14), 47.9 (3CH₂, OCH₂), 47.1 (3C, C-13), 43.5 (3CH, C-9), 39.3 (3CH, C-8), 38.9 (3CH₂, C-16), 32.7 (3CH₂, C-12), 29.7 (3CH₂, C-6), 27.2 (3CH₂, C-7), 26.3 (3CH₂, C-11), 23.6 (3CH₂, CH₂CH_{3-Esp}), 22.8 (3CH₂, C-15), 15.3 (3CH₃, CH₂CH_{3-Esp}), 12.7 (3CH₃, C-18); MS (ESI) m/z 1330.9 [M+H]⁺, 1352.9 [M+Na]⁺; análisis elemental calculado para C₈₄H₉₉N₉O₆: C, 75.81; H, 7.50; N, 9.47; encontrado: C, 75.55; H, 7.38; N, 9.60.

Síntesis del trímero II.52c

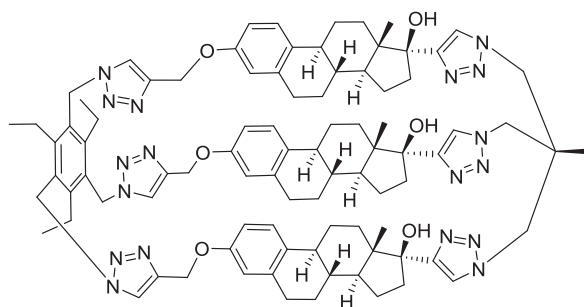


Siguiendo el procedimiento general, se hace reaccionar **II.54c** (234.8 mg, 0.17 mmol, 1.0 equiv.) y TBAF·3H₂O (188.7 mg, 0.60 mmol, 3.3 equiv.) en THF (10 mL), obteniéndose tras cromatografía flash (SiO₂, Hexano/AcOEt 1:2 a 1:5) **II.52c** puro, como un sólido blanco (175.4 mg, 88%).

P. f. = 123-125 °C; $[\alpha]_D^{25} + 2.2$ (c 0.37, CHCl₃); IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ 3435, 3298, 3145, 2932, 2870, 1608, 1497, 1455, 1234, 1049, 755 cm⁻¹; ¹H-RMN (300 MHz,

CDCl_3) δ 8.03 (s, 3H, $\text{N}_3\text{C}=\text{CH}$), 7.21 (d, $J = 8.7$ Hz, 3H, H-1), 6.79 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 3H, H-2), 6.72 (d, $J = 2.4$ Hz, 3H, H-4), 5.20 (s, 6H, OCH_2), 4.41 (s, 6H, CH_2N_3), 2.83 (m, 6H, H-6), 2.60 (s, 3H, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 2.38-2.30 (m, 6H), 2.25-2.17 (m, 3H), 2.07-1.65 (m, 21H), 1.55-1.32 (m, 12H), 0.88 (s, 9H, H-18), 0.84 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Esp}$); ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 156.0 (3C, C-3), 144.5 (3C, $\text{N}_3\text{C}=\text{CH}$), 138.1 (3C, C-5), 133.4 (3C, C-10), 126.4 (3CH, C-1), 125.6 (3CH, $\text{N}_3\text{C}=\text{CH}$), 114.9 (3CH, C-4), 112.3 (3CH, C-2), 87.5 (3C, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 79.8 (3C, C-17), 74.0 (3C, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 61.9 (3CH₂, CH_2N_3), 53.4 (3CH₂, OCH_2), 49.4 (3CH, C-14), 47.1 (3C, C-13), 43.5 (3CH, C-9), 41.6 (C, C_{Esp}), 39.3 (3CH, C-8), 39.0 (3CH₂, C-16), 32.7 (3CH₂, C-12), 29.8 (3CH₂, C-6), 27.2 (3CH₂, C-7), 26.4 (3CH₂, C-11), 22.8 (3CH₂, C-15), 19.2 ($\text{CH}_3\text{-Esp}$), 12.7 (3CH₃, C-18); MS (ESI) m/z 1199.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; análisis elemental calculado para $\text{C}_{74}\text{H}_{87}\text{N}_9\text{O}_6$: C, 74.16; H, 7.32, N, 10.52; encontrado: C, 74.30; H, 7.15; N, 10.37.

II.4.10 Síntesis del macrociclo trimérico II.55bc

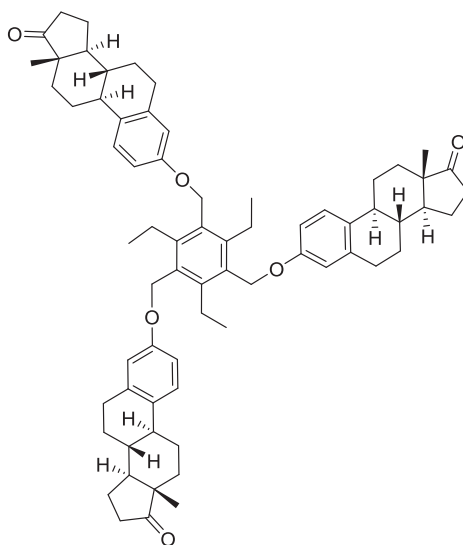


Según el método general, se hacen reaccionar la triazida **II.53c** (15. mg, 0.08 mmol, 1.0 equiv.), el tris-alquino **II.54b** (102 mg, 0.08 mmol, 1.0 equiv.), (+)-*L*-ascorbato de sodio (30.5 mg, 0.15 mmol, 2.0 equiv.) y $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (19.2 mg, 0.08 mmol, 1.0 equiv.) en DMF (150 mL) durante 3 días, obteniéndose tras cromatografía flash (SiO_2 , AcOEt a AcOEt/MeOH 5:1) **XX** puro, como un sólido blanco (29.4 mg, 25%).

P. f. = descompone por encima de 245 °C; $[\alpha]_D^{28} + 14.4$ (c 0.27, CHCl₃); IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ 3436, 2930, 2872, 1609, 1497, 1455, 1380, 1281, 1232, 1047, 754 cm⁻¹; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ 7.99 (s ancho), 7.83 (s ancho), 7.69 (s ancho), 7.60 (s ancho), 7.40 (s ancho), 7.30-7.22 (m), 6.89 (d, *J* = 9.2 Hz), 6.78 (m), 6.70 (d, *J* = 8.8 Hz), 6.51-6.40 (m), 5.62-5.54 (m), 4.91-4.83 (m), 4.63 (d, *J* = 14.4 Hz), 4.54 (d, *J* = 14.4 Hz), 4.33 (m), 4.22 (m), 4.10-4.07 (m), 3.91 (s ancho), 2.57 (m), 2.32 (m), 2.19 (m), 2.04 (m), 1.82-1.67 (m), 1.56-1.44 (m), 1.35-1.04 (m), 0.92 (s), 0.88 (s), 0.76 (m), 0.51-0.35 (m); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ 156.0, 155.9, 155.9, 155.8, 155.7 (C, C-3), 153.9, 153.5, 153.4, 152.9 (C, N₃C=CH), 146.8, 146.7, 146.6 (C, Ar), 144.5, 144.3, 144.2, 144.1 (C, N₃C=CH), 138.0, 137.9, 137.7, 137.6 (C, C-5), 133.1, 133.0, 132.8 (C, C-10), 129.5, 129.4, 129.3, 129.2 (C, Ar), 126.0, 125.7 (CH, C-1), 124.9, 124.8 (x2), 124.6 (x2), 124.5 (CH, N₃C=CH), 121.8, 121.7, 121.1 (CH, N₃C=CH), 114.7, 114.2, 113.9 (CH, C-4), 113.0, 112.3 (CH, C-2), 82.1, 81.9, 81.7, 81.6 (C, C-17), 62.1, 61.8, 61.7 (CH₂), 53.5 (CH₂), 48.5 (x2) (CH, C-14), 47.6 (CH₂), 47.4, 47.2, 47.1 (C, C-13), 43.4, 43.3, 43.1 (CH, C-9), 42.2, 41.6 (CH₃C), 39.3, 39.0 (CH, C-8), 37.7, 37.4 (CH₂, C-16), 33.0 (x2), 32.9 (x2) (CH₂, C-12), 29.6, 29.5, 29.0 (CH₂, C-6), 27.5, 27.2 (CH₂, C-7), 25.9, 25.8, 25.7 (CH₂, C-11), 23.4, 23.2, 23.1, 23.0 (CH₂, C-15, CH₂Ar), 19.4, 19.2 (CH₃C), 15.7, 15.6, 15.5 (CH₃Ar), 14.3, 14.1, 14.0 (CH₃, C-18); MS (ESI) *m/z* 1527.3 [M+H]⁺; análisis elemental calculado para C₈₉H₁₀₈N₁₈O₆: C, 70.05; H, 7.13, N, 16.52; encontrado: C, 69.80; H, 6.84; N, 16.21.

II.4.11. Síntesis del macrociclo hexamérico II.60 vía acoplamiento oxidativo de alquinos

Síntesis del trímero II.58



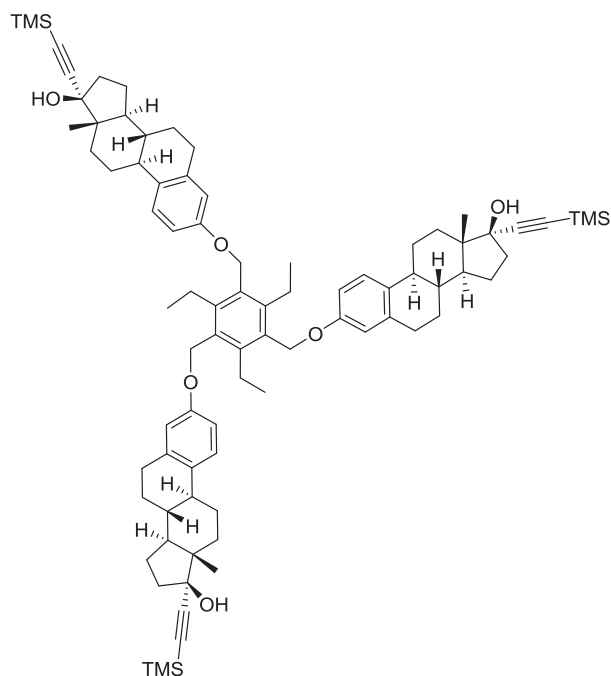
Sobre una disolución de estrona (1.00 g, 3.70 mmol), en DMF anhidra (100 mL) a 0 °C, bajo atmósfera de argón, se adiciona NaH (458 mg, 11.44 mmol, 60% en aceite mineral) en una porción y se agita durante 10 min. La mezcla resultante se lleva a temperatura ambiente y se agita durante 10 min, se enfría a 0 °C y se adiciona, 1,3,5-tris(bromometil)-2,4,6-trietilenbenceno⁵¹ (542 mg, 1.23 mmol) en una porción. Posteriormente, la mezcla lleva a temperatura ambiente y se calienta a 70 °C y se deja agitando durante 12 horas (análisis por ccf). A continuación se adiciona agua a 0 °C. Después se neutraliza la mezcla de reacción con HCl 0.1 M, se extrae con DCM (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavan con salmuera y se secan sobre Na₂SO₄. El desecante se elimina por filtración y el disolvente a presión

⁵¹ A. Vacca, C. Nativi, M. Cacciarini, R. Pergoli, S. Roelens, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 16456.

reducida. Finalmente, el residuo resultante se purifica por cromatografía flash en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH 100:1 a 25:1), obteniéndose 956 mg (77%) puros de **II.58** como un sólido blanco.

P. f. = 178-180 °C; $[\alpha]_D^{24} + 123.7$ (c 0.91, CHCl₃); IR (KBr) $\nu_{\text{máx.}}$ 3436, 2930, 1740, 1607, 1574, 1496, 1454, 1373, 1279, 1229, 1006 cm⁻¹; ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.30 (d, J = 8.7 Hz, 3H; H-1), 6.90 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 3H; H-2), 6.83 (d, J = 2.4 Hz, 3H; H-4), 5.09 (s, 6H, OCH₂), 2.98 (m, 6H), 2.86 (m, 6H), 2.59-2.44 (m, 6H), 2.32-1.99 (m, 15H), 1.71-1.47 (m, 18H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 9H; CH₃), 0.95 (s, 9H, H-18); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 220.8 (3C, C-17), 156.8 (3C, C-3), 146.0 (3C, C-2', C-4', C-6'), 137.8 (3C, C-5), 132.2 (3C, C-10), 131.0 (3C, C-1', C-3', C-5'), 126.4 (3CH, C-1), 114.3 (3CH, C-4), 112.1 (3CH, C-2), 63.8 (3CH₂, OCH₂), 50.3 (3CH, C-14), 47.9 (3C, C-13), 43.9 (3CH, C-9), 38.3 (3CH, C-8), 35.8 (3CH₂, C-16), 31.5 (3CH₂, C-12), 29.6 (3CH₂, C-6), 26.5 (3CH₂, C-7), 25.8 (3CH₂, C-11), 22.9 (3CH₂, Ar-CH₂CH₃), 21.5 (3CH₂, C-15), 16.5 (3CH₃, Ar-CH₂CH₃), 13.8 (3CH₃, C-18); MS (ESI) m/z 1010.0 [M+H]⁺; análisis elemental calculado para C₆₉H₈₄O₆: C, 82.10; H, 8.39; encontrado: C, 82.45; H, 8.17.

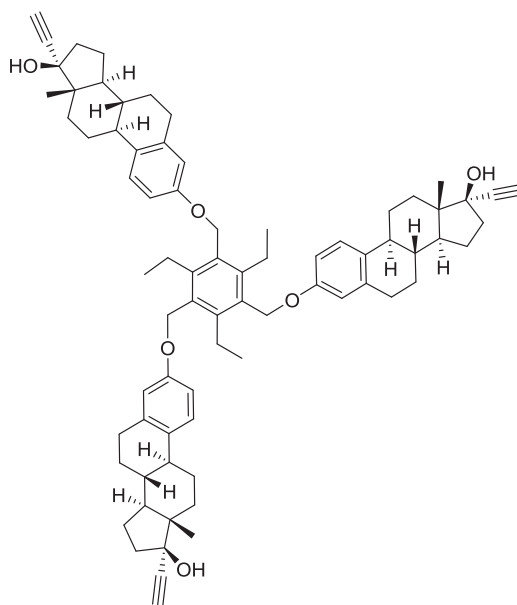
Síntesis del trímero II.59



Sobre una disolución de etiniltrimetilsilano (438 mg, 4.46 mmol) en THF anhidro (100 mL) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, bajo atmósfera de argón, se adiciona gota a gota, LiHMDS (4.5 mL, 4.46 mmol, 1.0 M en THF). La mezcla se agita durante 30 min a esa temperatura y a continuación se lleva a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, se adiciona vía cánula una disolución de 3-*O*-propargilestrona (0.50 g, 1.62 mmol), en THF anhidro (10 mL). La mezcla resultante se deja agitando durante una noche a temperatura ambiente (análisis por ccf). Tras la adición de NH_4Cl acuoso a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, el crudo se extrae con AcOEt (3x25 mL). Los extractos orgánicos reunidos, se lavan con salmuera y se secan sobre Na_2SO_4 anhidro. El desecante se elimina por filtración y el disolvente a presión reducida. Finalmente, el residuo resultante se purifica por cromatografía flash en columna sobre gel de sílice (Hexano/AcOEt 10:1 a 4:1), obteniéndose puros 342 mg (53%) de **II.59** como un sólido blanco.

P. f. = 158-160 °C; $[\alpha]_D^{25} - 10.4$ (c 0.28, CHCl_3); IR (KBr) $\nu_{\text{máx.}}$ 3437, 2951, 2932, 2872, 2160, 1608, 1575, 1496, 1249, 1017, 843 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (d, $J = 8.7$ Hz, 3H, H-1), 6.92 (d ancho, $J = 8.7$ Hz, 3H, H-2), 6.84 (s ancho, 3H, H-4), 5.11 (s, 6H, OCH_2), 2.91 (m, 12H), 2.47-2.33 (m, 9H), 2.16-1.71 (m, 21H), 1.63-1.45 (m, 12H), 1.30 (t, $J = 6.9$ Hz, 9H, CH_3), 0.94 (s, 9H, H-18), 0.25 (s, 27H, TMS); ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 156.7 (3C, C-3), 146.0 (3C, C-2', C-4', C-6'), 138.0 (3C, C-5), 132.7 (3C, C-10), 131.1 (3C, C-1', C-3', C-5'), 126.4 (3CH, C-1), 114.2 (3CH, C-4), 112.1 (3CH, C-2), 109.5 (3C, $\text{C}\equiv\text{C}$ -TMS), 89.9 (3C, $\text{C}\equiv\text{C}$ -TMS), 80.0 (3C, C-17), 63.8 (3CH₂, OCH_2), 49.5 (3CH, C-14), 47.2 (3C, C-13), 43.7 (3CH, C-9), 39.4 (3CH, C-8), 38.9 (3CH₂, C-16), 32.8 (3CH₂, C-12), 29.9 (3CH₂, C-6), 27.3 (3CH₂, C-7), 26.4 (3CH₂, C-11), 22.8 (6CH₂, C-15, ArCH_2CH_3), 16.5 (3CH₃, ArCH_2CH_3), 12.8 (3CH₃, C-18), 0.02 (9CH₃, TMS); MS (ESI) m/z 1287.2 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$.

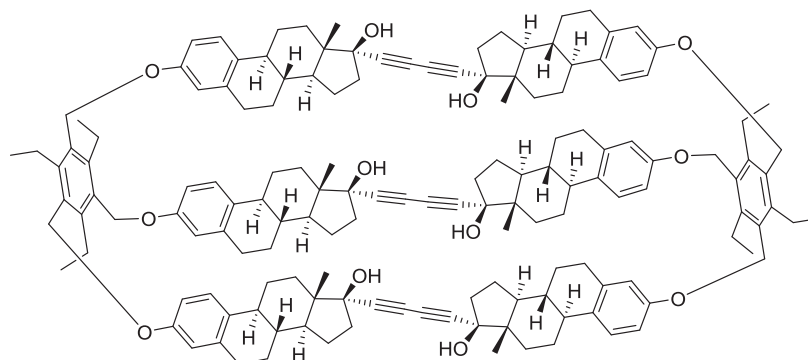
Síntesis del trímero II.56



Siguiendo el procedimiento general para la desprotección de alquinos, sobre una disolución de TBAF·3H₂O (202 mg, 0.64 mmol, 3.3 equiv.) en THF (3 mL) se adiciona gota a gota una disolución de **II.59a** (253 mg, 0.19 mmol, 1.0 equiv.) en THF (7 mL). La mezcla de reacción resultante se filtra (SiO₂, Hexano/AcOEt 1:1 a 1:2) obteniéndose **II.56a** puro como un sólido blanco (207 mg, 98%).

P. f. = 173-175 °C; $[\alpha]_D^{26} + 5.0$ (c 0.12, CHCl₃); IR (KBr) $\nu_{\text{máx.}}$ 3437, 3303, 2932, 2871, 1607, 1574, 1495, 1229, 1145, 1047, 1014 cm⁻¹; ¹HRMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (d, J = 8.7 Hz, 3H, H-1), 6.89 (d ancho, J = 8.7 Hz, 3H, H-2), 6.81 (s ancho, 3H, H-4), 5.08 (s, 6H, OCH₂), 2.92-2.85 (m, 12H), 2.64 (s, 3H, C≡CH), 2.44-2.26 (m, 9H), 2.01-1.71 (m, 21H), 1.61-1.39 (m, 12H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 9H, CH₃), 0.92 (s, 9H, H-18); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 156.8 (3C, C-3), 146.0 (3C, C-2', C-4', C-6'), 138.0 (3C, C-5), 132.8 (3C, C-10), 131.1 (3C, C-1', C-3', C-5'), 126.4 (3CH, C-1), 114.2 (3CH, C-4), 112.1 (3CH, C-2), 87.5 (3C, C≡CH), 79.8 (3C, C-17), 74.0 (3CH, C≡CH), 63.9 (3CH₂, OCH₂), 49.4 (3CH, C-14), 47.1 (3C, C-13), 43.5 (3CH, C-9), 39.4 (3CH, C-8), 38.9 (3CH₂, C-16), 32.7 (3CH₂, C-12), 29.9 (3CH₂, C-6), 27.2 (3CH₂, C-7), 26.4 (3CH₂, C-11), 22.9 (3CH₂, ArCH₂CH₃), 22.8 (3CH₂, C-15), 16.5 (3CH₃, ArCH₂CH₃), 12.7 (3CH₃, C-18); MS (ESI) m/z 1069.9 [M+H-H₂O]⁺, 1087.2 [M+H]⁺; análisis elemental calculado para C₇₅H₉₀O₆: C, 82.83; H, 8.34; encontrado: C, 82.69; H, 8.57.

Síntesis del macrociclo II.60



Según el método general, una disolución del trímero **II.56** (50.0 mg, 0.05 mmol, 1.0 equiv.) en piridina (14 mL)/CH₃CN (21 mL) se calienta a reflujo durante 30 min. Bajo atmósfera de argón. A continuación se añade Cu(OAc)₂·H₂O (68.9 mg, 0.34 mmol, 7.5 equiv.). La mezcla resultante se refluje durante 1 hora, obteniéndose tras cromatografía flash (SiO₂, Hexano/AcOEt 10:1 a 1:1) **II.60** puro como un sólido blanco (20.4 mg, 41%).

P. f. = descompone por encima de 300 °C; $[\alpha]_D^{28} + 3.3$ (c 0.55, CHCl₃); IR (KBr) $\nu_{\text{máx.}}$ 3437, 2930, 2871, 1608, 1575, 1496, 1454, 1279, 1229, 1138, 1047, 1011 cm⁻¹; ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ 7.04 (d, *J* = 8.7 Hz, 6H, H-1), 6.76 (d ancho, *J* = 8.7 Hz, 6H, H-2), 6.72 (s ancho, 6H, H-4), 5.04 y 4.89 (sist. AB, *J* = 9.9 Hz, 12H), 2.84-2.77 (m, 24H), 2.39 (s, 6H, OH), 2.23-2.15 (m, 18H), 1.93-1.66 (m, 36H), 1.48-1.30 (m, 24H), 1.18 (t, *J* = 7.5 Hz, 18H), 0.84 (s, 18H H-18); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ 156.7 (6C, C-3), 145.9 (6C, C-2', C-4', C-6'), 137.4 (6C, C-5), 131.6 (6C, C-10), 130.8 (6C, C-1', C-3', C-5'), 127.0 (6CH, C-1), 113.9 (6CH, C-4), 112.4 (6CH, C-2), 85.5 (6C, C \equiv C), 79.7 (6C, C-17), 69.7 (6C, C \equiv C), 63.5 (6CH₂, OCH₂), 49.8 (6CH, C-14), 48.9 (6C, C-13), 44.7 (6CH, C-9), 39.4 (6CH, C-8), 37.8 (6CH₂, C-16), 33.0 (6CH₂, C-12), 30.1 (6CH₂, C-6), 27.1 (6CH₂, C-7), 26.8 (6CH₂, C-11), 22.7 (12CH₂, C-15, ArCH₂CH₃), 16.5 (6CH₃, ArCH₂CH₃), 12.7 (6CH₃, C-18); MS (MALDI) *m/z* 2191.3 [M+Na]⁺, 2207.3 [M+K]⁺; análisis

elemental calculado para $C_{150}H_{174}O_{12}$: C, 83.06; H, 8.09; encontrado: C, 83.38; H, 7.75.

Referencias

1. Glaser, C. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1869**, 2, 422.
2. (a) Zalkind, Y. S.; Aizikovich, M. A. *J. Gen. Chem. USSR* **1937**, 7, 227. (b) Zalkind, Y. S.; Aizikowich, M. A. *Chem. Zentralbl.* **1937**, 108, 4783.
3. Para una revisión sobre el acoplamiento acetilénico: Siemsen, P.; Livingston, R. C.; Diederich, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 2632.
4. Eglinton, A. R.; Galbraith, A. R. *Chem. Ind. (London)* **1956**, 737.
5. Hay, A. S. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 3320.
6. Bohlmann, F.; Schönowsky, H.; Inhoffen, E.; Grau, G. *Chem. Ber.* **1964**, 97, 794.
7. Para una revisión sobre la síntesis total de poliinos naturales, véase: Shi Shun, A. L. K.; Tykwinski, R. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 1034.
8. Evano, G.; Blanchard, N.; Toumi, M. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3054.

9. De Meijere, A.; Kozhushkov, S.; Haumann, T.; Boese, R.; Puls, C.; Cooney, M. J.; Scott, L. T. *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 124.
10. Estas condiciones de reacción se deben a Breslow, ver: O'Krongly, D.; Denmeade, S. R.; Chiang, M. Y.; Breslow, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5544; y han sido mejoradas por De Meijere, ver: Scott, L. T.; Cooney, M. J.; Otte, C.; Puls, C.; Haumann, T.; Boese, R.; Carroll, P. J.; Smith III, A. B.; De Meijere, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10275.
11. Schreiber, M.; Tykwinsky, R. R.; Diederich, F.; Spreiter, R.; Gubler, U.; Bosshard, C.; Poberaj, I.; Günter, P.; Boudon, C.; Gisselbrecht, J. P.; Gross, M.; Jonas, U.; Ringsdorf, H. *Adv. Mater.* **1997**, *9*, 339.
12. Bandyopadhyay, A.; Varghese, B.; Hopf, H.; Sankararaman, S. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 3813.
13. Heuft, M. A.; Collins, S. K.; Fallis, A. G. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1911.
14. Bähr, A.; Droz, A. S.; Püntener, M.; Neidlein, U.; Anderson, S.; Seiler, P.; Diederich, F. *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 1931.
15. Montenegro, H. E.; Ramírez-López, P.; de la Torre, M. C.; Asenjo, M.; Sierra, M. A. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3798.
16. Huisgen, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1963**, *2*, 565.
17. (a) Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057. (b) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596. Para una revisión sobre las cicloadiciones 1,3-dipolares catalizadas por cobre enantioselectivas véase: (c) Stanley, L. M.; Sibi, M. P. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2887.
18. Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004.
19. Revisiones: (a) Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *Drug Discovery Today* **2003**, *8*, 1128. (b) Bock, V. D.; Hiemstra, H.; Van Maarseveen, J. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 51. (c) Binder, W. H.; Sachsenhofer, R. *Macromol. Rapid Commun.* **2007**, *28*, 15. (d) Lutz, J. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*,

1018. (e) Gil, M. V.; Arévalo, M. J.; López, O. *Synthesis* **2007**, 1589. (f) Meldal, M.; Tornøe, C. W. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952. (g) Moses, J. E.; Moorhouse, A. D. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1249.
20. Para una revisión de los estudios sobre el mecanismo de la reacción de adición de alquinos y la cicloadición de Huisgen de azidas y alquinos catalizada por cobre (CAACu) ver: Berg, R.; Straub, B. F. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2715.
21. Lewis, W. G.; Magallon, F. G.; Fokin, V. V.; Finn, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9152.
22. Worrell, B. T.; Malik, J. A.; Fokin, V. V. *Science* **2013**, *340*, 457.
23. Agalabe, S. G.; Maujan, S. R.; Pore, V. S. *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 2696.
24. Dalvie, K. D.; Kalgutkar, A. S.; Khojasteh-Bakht, S. C.; Obach, R. S.; O'Donnell, J. P. *Chem. Res. Toxicol.* **2002**, *15*, 269.
25. Yu, L.; Burgess, K. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1674.
26. Hu, T. S.; Tannert, R.; Arndt, H. D.; Waldmann, H. *Chem. Commun.* **2007**, 3942.
27. (a) Crews, P.; Manes, L. V.; Boehler, M. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2797. (b) Zabriskie, T. M.; Klocke, J. A.; Ireland, C.M.; Marcus, A. H.; Molinski, T. F.; Faulkner, D. J.; Xu, C.; Clardy, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3123.
28. Duan, X.; Zhang, Y.; Ding, Y.; Lin, J.; Kong, X.; Zhang, Q.; Dong, C.; Luo, G.; Chen, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 500.
29. (a) Bock, V. D.; Perciaccante, R.; Jansen, T. P.; Hiemstra, H.; Van Maarseveen J. H. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 919. (b) Bock, V. D.; Speijer, D.; Hiemstra, H.; Van Maarseveen, J. H. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 971.
30. Hu, J.; Lu, J. R.; Ju, Y. *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 2636.
31. (a) Vatmurge, N. S.; Hazra, B. G.; Pore, V. S. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3823. El anillo β -lactámico en combinación con el fragmento de 1,2,3-triazol está presente en numerosos fármacos antibióticos, ver: (b)

- Journet, M.; Cai, D.; Kowal, J. J.; Larsen, R. D. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 9117.
32. Pellico, D.; Gómez-Gallego, M.; Ramírez-López, P.; Mancheño, M. J.; Sierra, M. A.; Torres, M. R. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 1592.
33. Hu, J.; Li, R. F.; Lu, J. R.; Ju, Y. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 4211.
34. Cheng, K. G.; Liu, J.; Sun, H. B.; Xie, J. *Chem. Biodiversity* **2010**, 7, 690.
35. Apartado II.2.1 “*Síntesis de macrociclos derivados de estrona*” de esta Memoria.
36. (a) Sedee, A. G. J.; Beijersbergen van Henegouwen, G. M. J. B.; de Vries, M. E.; Erkelens, C. *Steroids*, **1985**, 45, 101. (b) Choudhary, M. I.; Musharraf, S. G.; Siddiqui, Z. A.; Khan, N. T.; Ali, R. A.; Atta-ur-Rahman *Chem. Phar. Bull.* **2005**, 53, 1011.
37. Höger, S.; Meckenstock, A.; Pellen, H. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4556.
38. Eglinton, G.; McCrae, W. *Adv. Org. Chem.* **1963**, 4, 225.
39. Cloninger, M. J.; Whitlock, H. W. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6153.
40. Se ensayaron otras condiciones de reacción, pero en ningún caso se detectó la formación de macrociclos.
41. Se han descrito complejos de este tipo en arilaciones catalizadas por cobre de heterociclos nitrogenados, amidas, carbamatos, derivados del ácido malónico: (a) Cristau, H.-J.; Cellier, P. P.; Spindler, J.-F.; Taillefer, M. *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 5607. (b) Jia, W. L.; McCormick, T. M.; Tao, Y.; Lu, J.-P.; Wang, S. *Inorg. Chem.* **2005**, 44, 5706. (c) McCormick, T. M.; Liu, Q.; Wang, S. *Org. Lett.* **2007**, 9, 4087. (d) Fleischel, O.; Wu, N.; Petitjean, A. *Chem. Comm.* **2010**, 46, 8454. (e) Schweinfurth, D.; Buettner, N.; Hohloch, S.; Deibel, N.; Klein, J.; Sarkar, B. *Organometallic* **2013**, 32, 5834.
42. Para una visión general sobre esta área, véase: (a) Dagani, R. *Chem. Eng. News.* **2002**, 80, 23. (b) Número especial en química bioorganometálica: *J. Organomet. Chem.* **1999**, 589, 1.

43. (a) Fiedler, D.; Leung, D. H.; Bergman, R. G.; Raymond, K. N. *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 349. (b) Turner, J. L.; Wooley, K. L. *Nano Lett.* **2004**, *4*, 683. (c) Pan, D.; Turner, J. L.; Wooley, K. L. *Chem. Commun.* **2003**, 2400. (d) Martin, T.; Obst, U.; Rebek, J. *Science* **1998**, *281*, 1842. (e) Davis, A. V.; Raymond, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7912.
44. Los trípodes que presentan en su estructura el núcleo trietilbenceno trisustituido muestran una conformación alternada (3-arriba, 3-abajo), que preorganiza parcialmente la molécula. Ver: Wallace, K. J.; Belcher, W. J.; Turner, D. R.; Syed, K. F.; Steed, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9699.
45. Se ensayaron los sistemas CuCl/CuCl₂, CuCl/TMEDA y Cu(OAc)₂ en diferentes disolventes, concentraciones y tiempos de reacción.
46. En otras condiciones de reacción, utilizando CuCl/TMEDA o CuCl/CuCl₂ y alta dilución, no se observó la formación de **II.16**.
47. Se ha descrito un ciclofano basado en ácido cólico unido por triples enlaces que muestra uniones moderadas con moléculas huésped orgánicas, ver: Kohmoto, S.; Fukui, T.; Nagashima, T.; Kishikawa, K.; Yamamoto, M.; Yamada, K. J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1996**, 1869.
48. Álvarez, S. G.; Álvarez, M. T. *Synthesis* **1997**, 413.
49. El derivado bromado se preparó a partir del taddol según el procedimiento descrito en: Kremminger, P.; Undheim, K. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 6925.
50. Fleischer E. B.; Gebala, A. E.; Levey, A.; Tasker, P. A. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 3042.
51. A. Vacca, C. Nativi, M. Cacciarini, R. Pergoli, S. Roelens, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16456.

CAPÍTULO III

***Síntesis de macrociclos basados en productos naturales
mediante la reacción de Nicholas***

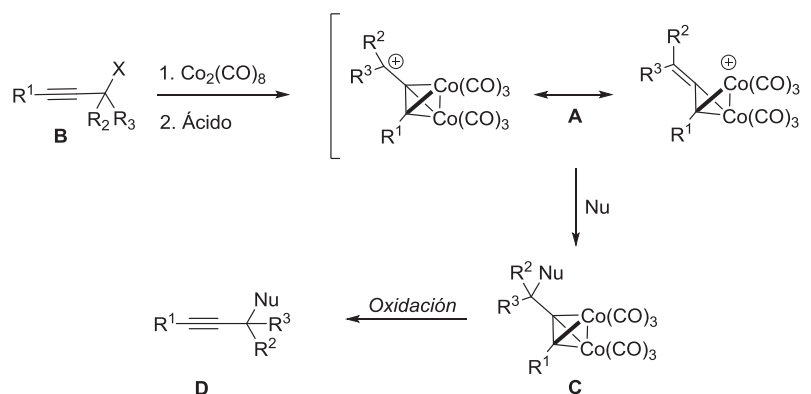
III.1. Introducción. La reacción de Nicholas

La reacción de Nicholas consiste en la captura, por un nucleófilo, de un carbocatión estabilizado por un complejo de dicobalto hexacarbonilo en posición α .¹ Los carbocationes se generan por tratamiento ácido de los complejos de cobalto **A**, obtenidos a partir de alcoholes o éteres propargílicos **B**, por reacción con cantidades estequiométricas de dicobalto hexacarbonilo (Esquema III.1). Generalmente se utilizan ácidos de tipo Lewis, aunque también se han usado ácidos próticos y arcillas, para generar los carbocationes **A**,² que se pueden atrapar con una gran variedad de nucleófilos carbonados y oxigenados, o derivados de azufre y nitrógeno; lo que resulta en

¹ Nicholas, K. M.; Pettit, R. *J. Organomet. Chem.* **1972**, *44*, C21.

² Algunos ejemplos representativos: (a) Saha, M.; Nicholas, K. M. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 417. (b) Nicholas, K. M.; Siegel, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4999. (c) Magnus, P.; Pitterna, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 541. (d) Nakamura, T.; Matsui, T.; Tanino, K.; Kuwajima, I. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3032. (e) Hosokawa, S.; Isobe, M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 37. (f) Clays: Pinacho Crisóstomo, F. R.; Carrillo, R.; Martín, T.; Martín, V. S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2829.

la obtención de una amplia gama de productos **C**.³ Una vez concluida la reacción, el cobalto puede descomplejarse por un método oxidativo (CAN, Fe^{3+} , I_2 , *N*-óxidos de aminas terciarias, etc.) para dar lugar a los alquinos **D** (Esquema III.1).



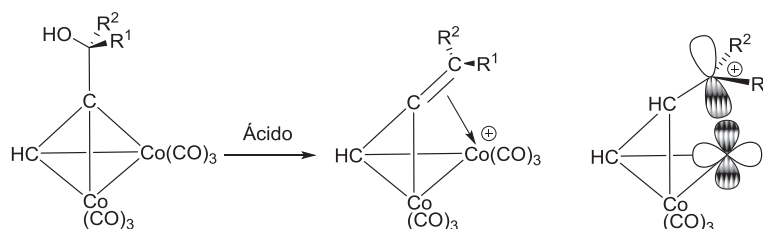
Esquema III.1

Frente a las propargilaciones convencionales, la reacción de Nicholas tiene las ventajas de ser completamente regioselectiva y no originar productos derivados de alenos. Los cationes propargilo- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ son aproximadamente tan electrófilos como los cationes xantilo o ferrocenilmetilo, por lo que son capaces de reaccionar con anillos aromáticos ricos en electrones, olefinas, alilsilanos, alilestannanos y enol éteres.⁴

³ Algunas revisiones bibliográficas sobre la reacción de Nicholas: (a) Nicholas, K. M. *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 207. (b) Caffyn, A. J. M.; Nicholas, K. M. *In Comprehensive Organometallic Chemistry II*, Abel, E. W.; Stone, F. G. A.; Wilkinson, G.; Pergamon: Oxford, **1995**, Vol. 12; pág. 685-702. (c) Went, M. *Adv. Organomet. Chem.* **1997**, *41*, 69. (d) Fletcher, A. J.; Christie, S. D. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1657. (e) Green, J. R. *Curr. Org. Chem.* **2001**, *5*, 809. (f) Müller, T. J. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2021. (g) Teobald, B. J. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4133.

⁴ Khun, O.; Rau, D.; Mayr, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 900.

La estabilización de los carbocationes propargilo- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ ⁵ se debe a la deslocalización parcial de la carga sobre el átomo de cobalto, por solapamiento de un orbital d lleno del metal y el orbital p vacante del átomo de carbono deficiente en electrones (Esquema III.2).



Esquema III.2

Los complejos $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ -alquino aislados tienen interés intrínseco, además de su uso como precursores de carbocationes. Por ejemplo, algunos de estos compuestos presentan actividad antitumoral,⁶ mientras que otros se han usado como marcadores.⁷ La reacción de Nicholas se ha aplicado con éxito en la síntesis de numerosos productos naturales y de moléculas biológicamente activas. A continuación se recogen algunos ejemplos.

Green ha utilizado una reacción de Nicholas intramolecular como etapa clave en la síntesis total de (-)-alcolchicina (**III.1**) (Esquema III.3).⁸ Las alcolchicinas tienen actividad anticancerosa, debido a que inhiben la

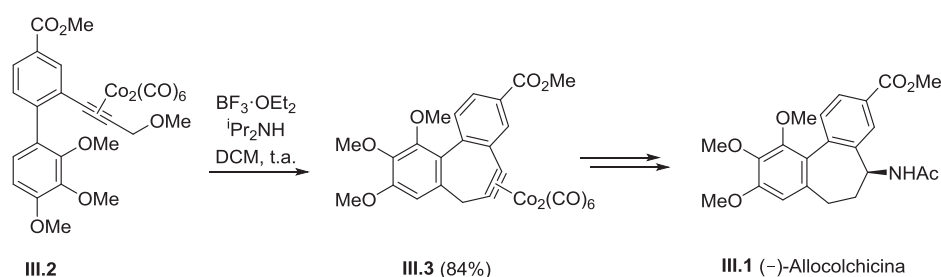
⁵ (a) Schilling, B. E. R.; Hoffmann, R. J. *Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 6274. (b) D'Agostino, M. F.; Frampton, C. S.; McGlinchey, M. J. *J. Organomet. Chem.* **1990**, *394*, 145.

⁶ (a) Ott, I.; Schmidt, K.; Kircher, K.; Schumacher, P.; Wiglenda, T.; Gust, R. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 622. (b) Ott, I.; Kircher, B.; Gust, R. *J. Inorg. Biochem.* **2004**, *98*, 485. (c) Jung, M.; Kerr, D. E.; Senter, P. D. *Arch. Pharmazie* **1997**, *330*, 173.

⁷ (a) Osella, D.; Galeotti, F.; Cavigiolio, G.; Nervi, C.; Hardcastle, K. I.; Vessièrès, A.; Jaouen, G. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 2918. (b) Jaouen, G.; Vessièrès, A.; Butler, I. S. *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 361.

⁸ Djurdjevic, S.; Yang, F.; Green, J. R. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8241.

polimerización de la tubulina deteniendo la mitosis celular.⁹ El tratamiento en medio ácido del complejo de cobalto **III.2** conduce exclusivamente a la formación del sistema de dibenzocicloheptino- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ **III.3**. En este caso, la formación alternativa del ciclo de cinco eslabones no es posible, debido al cambio en el ángulo de enlace C-C inducido por el complejo de cobalto.¹⁰ Modificaciones posteriores del intermedio sintético **III.3** permiten la obtención del producto natural **III.1**.



Esquema III.3: Síntesis total de (-)-Allocolchicina.

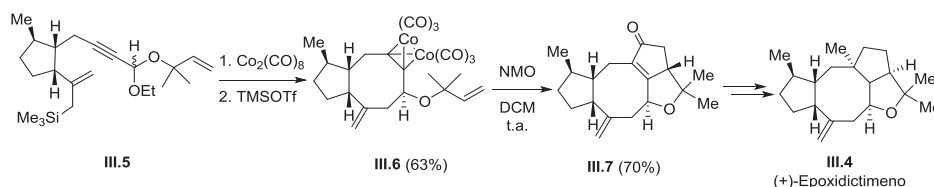
Schreiber¹¹ llevó a cabo una secuencia de reacciones Nicholas/Pauson-Khand para construir tres de los cuatro anillos del esqueleto del (+)-epoxidictimeno (**III.4**), un diterpeno estructural y estereoquímicamente complejo (Esquema III.4). El tratamiento del complejo de cobalto derivado del intermedio sintético **III.5** con TMSOTf promueve la reacción de Nicholas conduciendo al intermedio bicíclico **III.6** con un 63% de rendimiento. La reacción de Pauson-Khand de **III.6** se produce a temperatura ambiente en presencia de *N*-óxido de *N*-metilmorfolina, para dar lugar al intermedio

⁹ (a) Pérez-Ramírez, B.; Gorbunoff, M. J.; Timasheff, S. N. *Biochemistry* **1998**, 37, 1646. (b) Büttner, F.; Bergemann, S.; Guénard, D.; Gust, R.; Seitz, G.; Thoret, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 3497. (c) Nakagawa-Goto, K.; Jung, M. K.; Hamel, E.; W. C.-C.; Bastow, K. F.; Brossi, A.; Ohta, S.; Lee, K.-H. *Heterocycles* **2005**, 65, 541.

¹⁰ Went, M. J. *Adv. Organomet. Chem.* **1997**, 41, 69.

¹¹ Jamison, T. F.; Shambayati, S.; Crowe, W. E.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 4353.

sintético avanzado **III.7**, que contiene el sistema policíclico del epoxidictimeno (**III.4**).

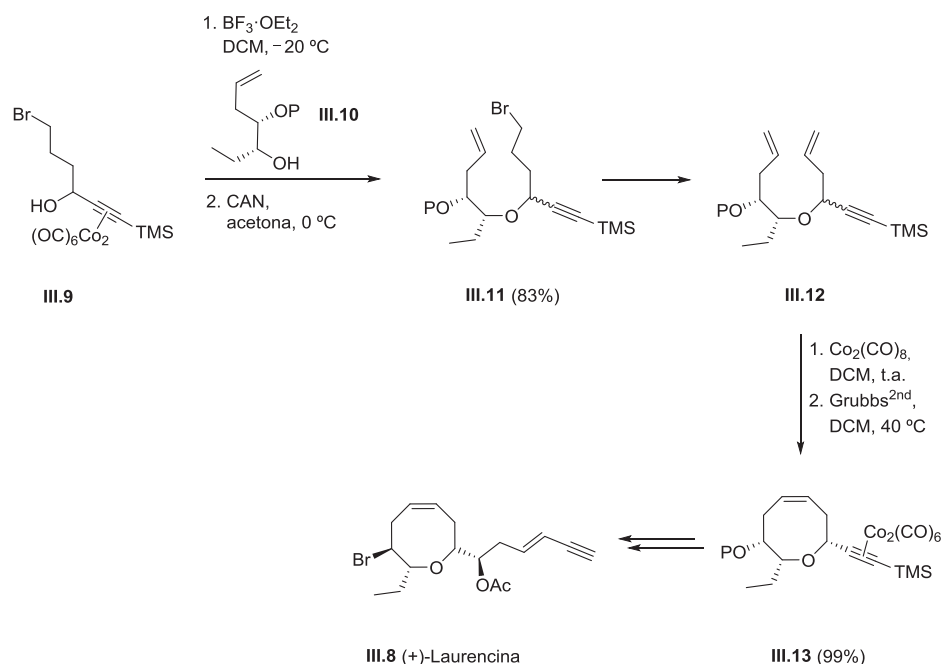


Esquema III.4: Síntesis de (+)-Epoxidictimeno.

Una de las aplicaciones sintéticas más recientes e interesantes de la reacción de Nicholas es el acceso a éteres cíclicos polisustituídos de diferentes tamaños, ya que este rasgo estructural se encuentra en productos naturales importantes, tanto por sus estructuras como por sus propiedades biológicas, como son los ionóforos de tipo poliéter, los derivados de escualeno y los poliéteres con estructuras de tipo escalera.¹² Un ejemplo de esta metodología es la síntesis de (+)-laurencina (**III.8**), en la que se emplea una reacción de Nicholas intermolecular para generar un éter lineal que, a través de una reacción de metátesis intramolecular, conduce al éter cíclico (Esquema III.5).¹³ La reacción de Nicholas intermolecular entre el complejo de cobalto **III.9** y el alcohol secundario **III.10** conduce, tras oxidación con CAN, al éter lineal **III.11** con un rendimiento del 83%. La transformación de **III.11** en el dieno **III.12** seguido de una reacción de RCM genera un intermedio avanzado de síntesis (**III.13**) que ya contiene el anillo de oxocano característico del producto natural (+)-laurencina (**III.8**).

¹² Ionóforos de tipo poliéter: (a) Dutton, C. J.; Banks, B. J.; Cooper, C. B. *Nat. Prod. Rep.* **1995**, *12*, 165. Ionóforos derivados de escualeno: (b) Fernández, J. J.; Souto, M. L.; Norte, M. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 235. Poliéteres de tipo escalera: (c) Rein, K. S.; Borrone, J. *Comp. Biochem. Physiol. Part B* **1999**. (d) Vilotijevic, I.; Jamison, T. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 5250.

¹³ Ortega, N.; Martín, V. S.; Martín, T. J. *Org. Chem.* **2010**, *75*, 6660.



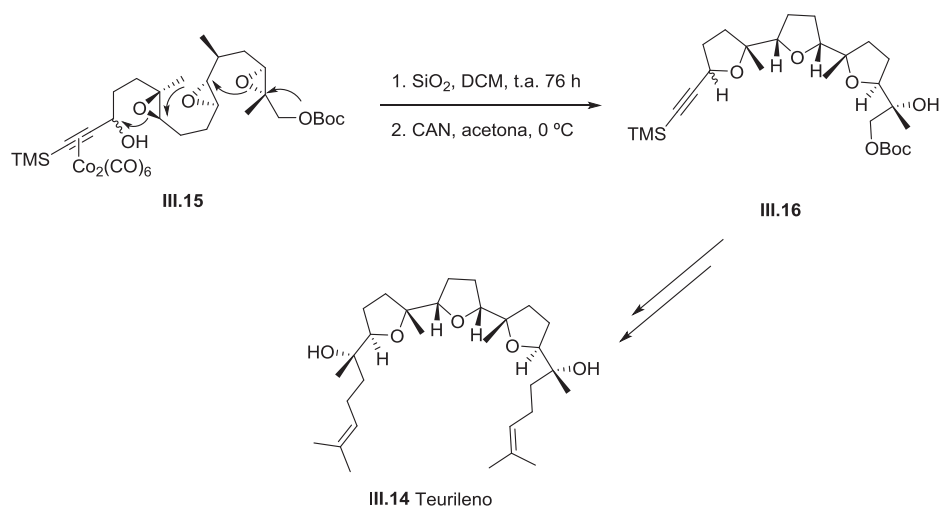
Esquema III.5: Síntesis de (+)-Laurencia.

Especialmente relevante es la síntesis del teurileno (III.14),¹⁴ un poliéter derivado de escualeno aislado del alga roja *Laurencia Obtusa*.¹⁵ En este caso, como intermedio sintético clave, se utiliza el poliepóxido lineal III.15, que lleva un complejo propargildicobalto hexacarbonilo en un extremo de la estructura (Esquema III.6). La generación del carbocatión estabilizado por cobalto en presencia de sílice, desencadena una cascada de ciclaciones, que se inicia con la reacción de Nicholas entre el carbocatión y el epóxido contiguo que actúa como nucleófilo, obteniéndose el poliéter III.16 con un rendimiento del 75%. En esta transformación se generan tres anillos de THF, de manera completamente regio y estereoselectiva, excepto por lo que se refiere al

¹⁴ Rodríguez-López, J.; Crisóstomo, F. P.; Ortega, N.; López-Rodríguez, M.; Martín, V. S.; Martín, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 3659.

¹⁵ Suzuki, T.; Suzuki, M.; Furusaki, A.; Matsumoto, T.; Kato, A.; Imanaka, Y.; Kurosawa, E. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 1329.

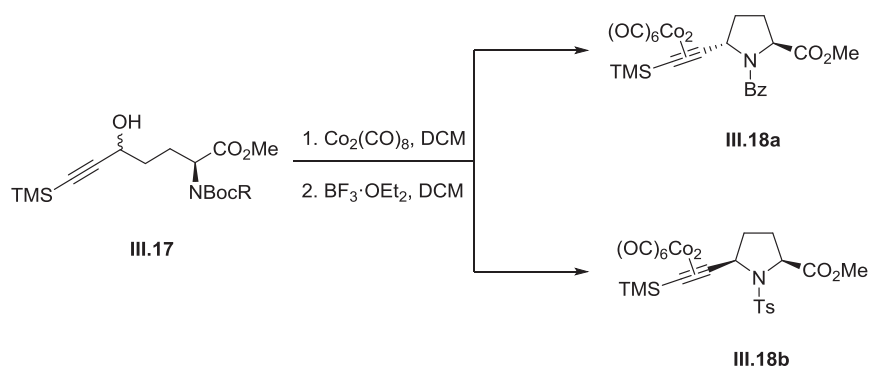
centro que deriva del carbocatión propargílico, que se obtiene como mezcla 1:1 de epímeros.



Esquema III.6: Síntesis del Teurileno.

Por último, la reacción de Nicholas intramolecular, utilizando una amina como nucleófilo, permite obtener los enantiómeros de pirrolidinas 2,5-disustituidas. El tratamiento del complejo de cobalto derivado del α -aminoéster **III.17** en medio ácido conduce a la 5-alquilprolina **III.18** con excelente rendimiento, y de manera altamente estereoselectiva dependiendo del grupo protector que se utilice (Esquema III.7).¹⁶

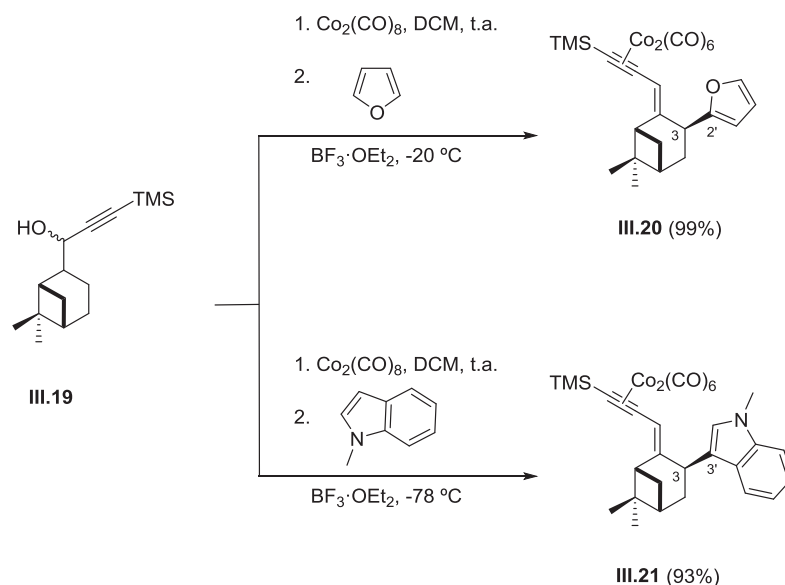
¹⁶ Hernández, J. N.; Ramírez, M. A.; Rodríguez, M. L.; Martín, V. S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2349.



Esquema III.7

En nuestro grupo de investigación se demostró la viabilidad de la reacción de Nicholas para la obtención de híbridos de productos naturales.¹⁷ La complejación de **III.19**, derivado del (1*R*)-(-)-mirtenal, con $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ seguida de tratamiento, en presencia del nucleófilo indicado en cada caso, con $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ condujo a los híbridos β -pineno-aromáticos **III.20** y **III.21** con excelentes rendimientos. La reacción transcurre de forma regio y diastereoselectiva, incorporándose el nucleófilo en $\text{C}_{\text{Tp}}-3$ del esqueleto monoterpénico. La sustitución nucleófila ($\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$) tuvo lugar en posición $\text{C}_{\text{Nu}}-2$ del furano y en $\text{C}_{\text{Nu}}-3$ del *N*-metilindol (Esquema III.8).

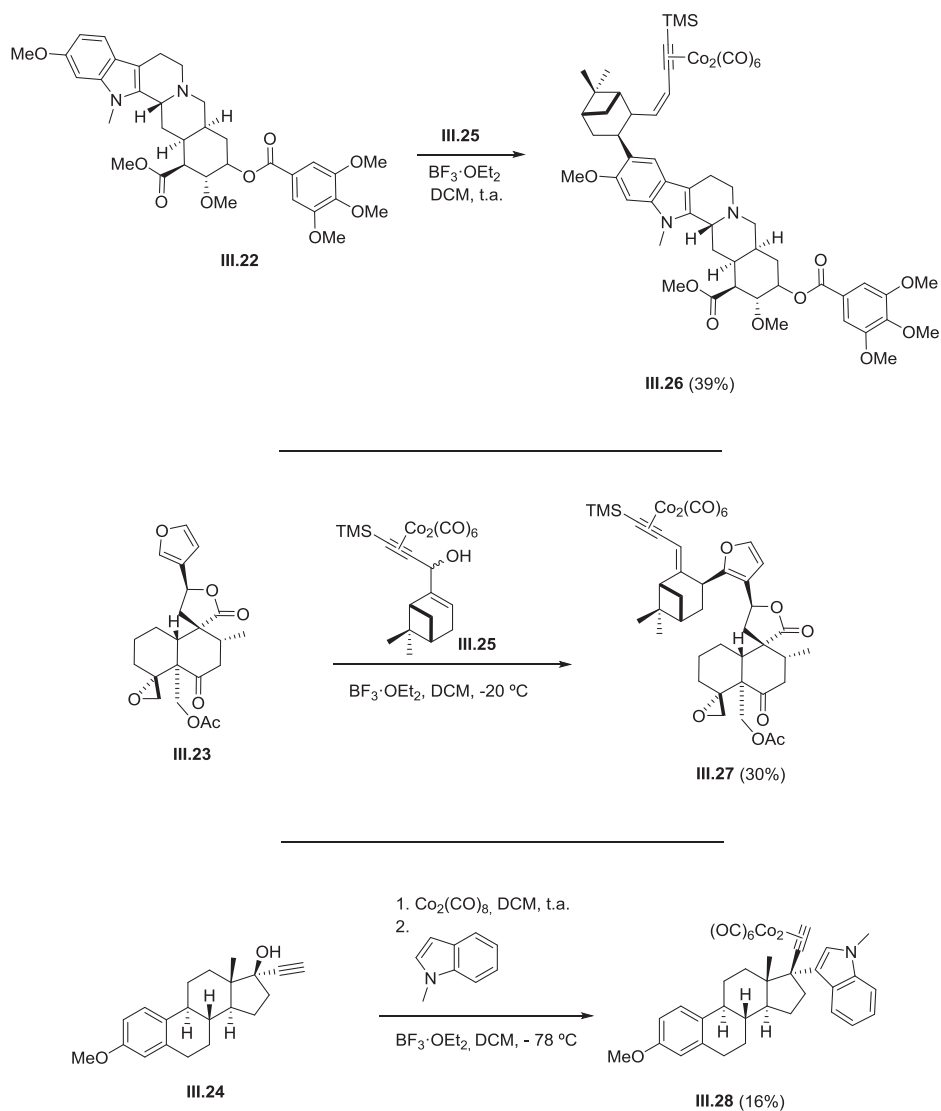
¹⁷ Álvaro, E.; de la Torre, M. C.; Sierra, M. A. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6403.



Esquema III.8

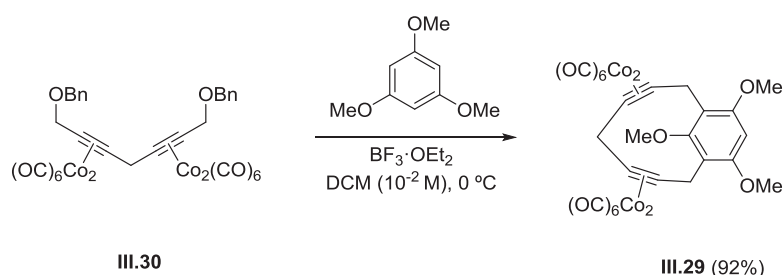
Nuestro grupo también describió la síntesis de híbridos de productos naturales densamente funcionalizados como el alcaloide reserpina (**III.22**), el diterpeno 19-acetilnaphalina (**III.23**) y el esteroide mestranol (**III.24**). La reacción de Nicholas del complejo **III.25** con el derivado de *N*-metilreserpina (**III.22**) dio lugar a un único producto de reacción (**III.26**) con un rendimiento del 39%. Con este ejemplo se demuestra la selectividad de la reacción de Nicholas con nucleófilos densamente funcionalizados. De la misma forma, la reacción de Nicholas del complejo **III.25** con 19-acetilnaphalina (**III.23**) en presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ condujo a un único producto de sustitución electrófila aromática (**III.27**). De esta manera se demostró la validez de la reacción de Nicholas para la síntesis de híbridos de productos naturales altamente funcionalizados que requieren condiciones de reacción suaves. Por último, en el caso del mestranol (**III.24**), se preparó el complejo de cobalto *in situ* y posteriormente se hizo reaccionar con *N*-metilindol en presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$,

obteniéndose el híbrido esterodie-indol (**III.28**) con un 16% de rendimiento en producto aislado (Esquema III.9).



Esquema III.9

La aplicación de la reacción de Nicholas en sus diferentes versiones en la síntesis de macrociclos es hasta el momento muy escasa. Los ejemplos más numerosos se basan en el empleo de los complejos de bis-dicobalto hexacarbonilo derivados de 1,3-butadiino-1,4-diol. Utilizando esta metodología, Green¹⁸ ha descrito la síntesis de los ciclofanos **III.29** (Esquema III.10). El tratamiento del bis-alquino **III.30** con un exceso de trimetoxibenceno como nucleófilo conduce a la obtención de **III.29** con un rendimiento del 92%. En las condiciones de dilución (10^{-2} M) y temperatura (0 °C) empleadas en la reacción no se observa la producción significativa de oligómeros lineales de alto peso molecular.



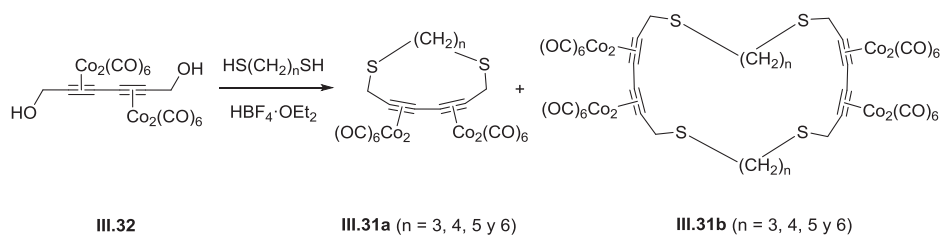
Esquema III.10

La reacción de Nicholas también permite la obtención de macrociclos incorporando azufre. Mays¹⁹ ha descrito la preparación de los macrociclos de diferente tamaño **III.31** constituidos por unidades de 1,3-butadiino, como resultado de la reacción de Nicholas entre el bis-dicobalto hexacarbonilo **III.32** y diferentes ditiolos alifáticos (Esquema III.11). En todos los casos se obtiene

¹⁸ Guo, R.; Green, J. R. *Chem. Commun.* **1999**, 2503.

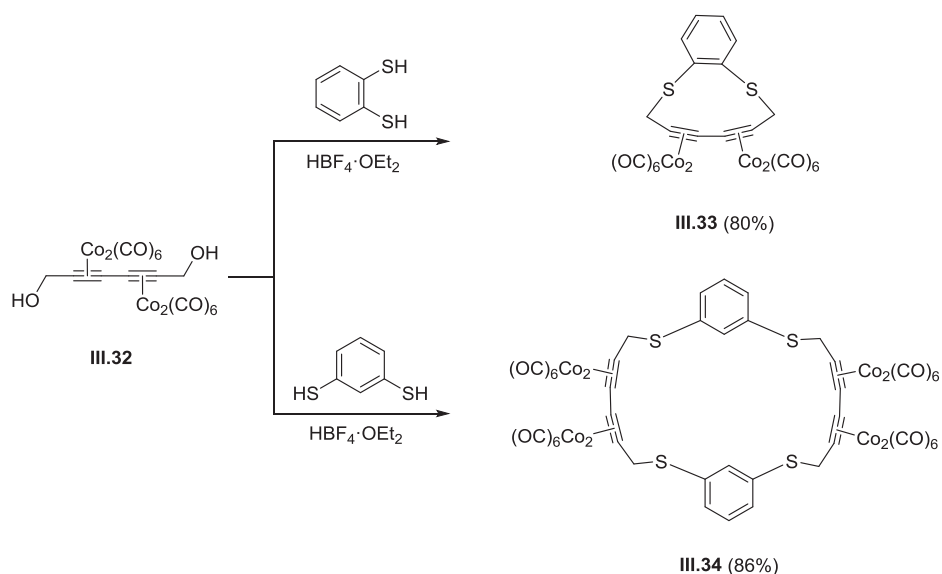
¹⁹ (a) Hope-Weeks, L. J.; Mays, M. J.; Woods, A. D. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2002**, 1812. Para el empleo de otros ditiolos como nucleófilos, ver: (b) Davies, J. E.; Hope-Weeks, L. J.; Mays, M. J.; Raithby, P. R. *Chem. Commun.* **2000**, 1411. (c) Amouri, H.; da Silva, C.; Maléziex, R.; Andrés, R.; Vaissermann, J.; Gruselle, M. *Inorg. Chem.* **2000**, 39, 5053. Para el empleo de amino-tiofenoles como nucleófilos, ver: (d) Golovko, V. B.; Mays, M. J.; Solan, G. A. *J. Organomet. Chem.* **2007**, 692, 4985.

una mezcla de los macrociclos monómeros **III.31a** y los dímeros **III.31b** en una proporción que depende de la longitud de la cadena alifática del tiol. En el caso de cadenas cortas ($n = 3, 4$) hay una marcada preferencia por los dímeros que se obtienen en proporción 2:1, con respecto al monómero.



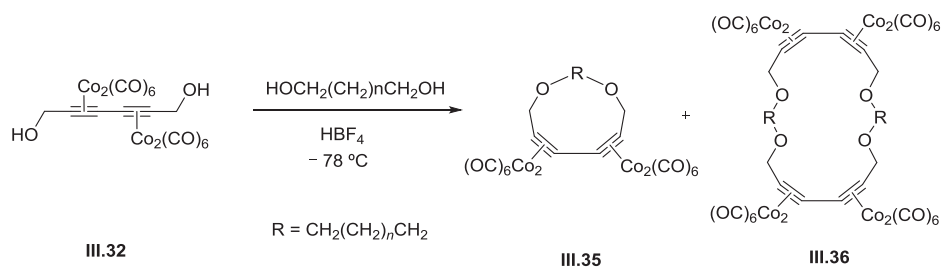
Esquema III.11

La naturaleza del fragmento de ditiol influye directamente en el tamaño de los macrociclos (Esquema III.12). La reacción del complejo de bis-dicobalto hexacarbonilo **III.32** con 1,2-bencenoditiol en presencia de $\text{HBF}_4 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ conduce exclusivamente a la formación del macrociclo monómero **III.33**. Sin embargo, la reacción con 1,3-bencenoditiol como nucleófilo produce el macrociclo dímero **III.34**, como producto mayoritario.¹⁸



Esquema III.12

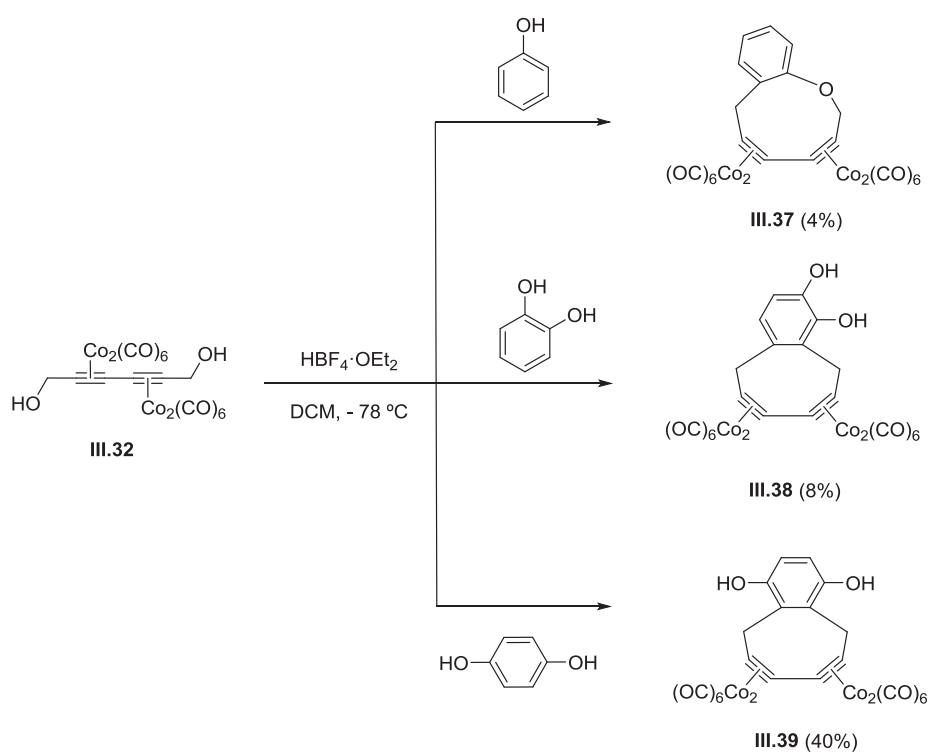
Este mismo grupo de investigación ha utilizado el sistema de 1,3-butadieno-1,4-diol para sintetizar macrociclos análogos de éteres corona empleando glicoles como nucleófilos (Esquema III.13).²⁰ En las condiciones de reacción, se obtiene una mezcla de macrociclos de diferentes tamaños (**III.35** y **III.36**).



Esquema III.13

²⁰ Hope-Weeks, L. J.; Mays, M. J.; Solan, G. A. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 3101.

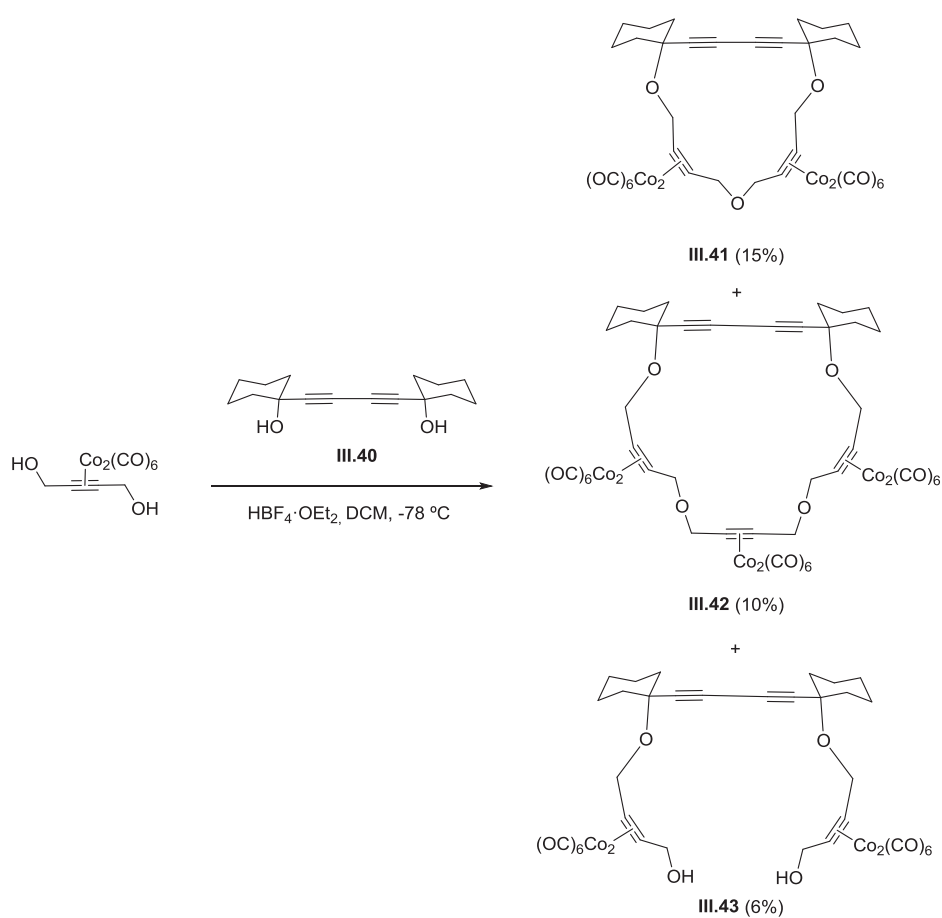
La reacción de Nicholas de **III.32** con fenol, pirocatecol e hidroquinona, nucleófilos rígidos, da lugar a los macrociclos **III.37-III.39**, respectivamente (Esquema III.14).²¹ Hay que destacar que, mientras que el fenol conduce al macrociclo **III.37**, con bajo rendimiento (4%), actuando como C- y O-nucleófilo, el pirocatecol y la hidroquinona actúan exclusivamente como C-nucleófilos, dando lugar a los macrociclos **III.38** y **III.39** con rendimientos sensiblemente mejores (25 y 40%, respectivamente).



Esquema III.14

²¹ Atkinson, R. C. J.; Hope-Weeks, L. J.; Mays, M. J.; Solan, G. A. *J. Organomet. Chem.* **2007**, 692, 2076.

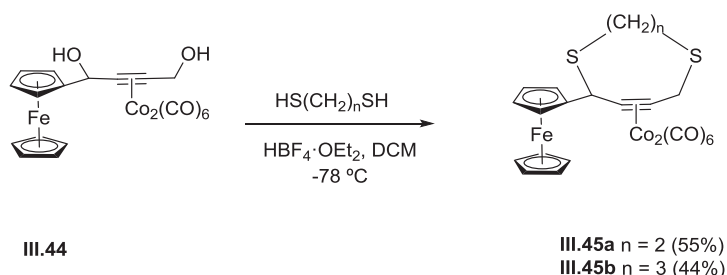
Se han utilizado otros dioles alifáticos rígidos en la reacción de Nicholas para formar macrociclos, obteniéndose estos con bajos rendimientos como por ejemplo en el caso del diol **III.40** (Esquema III.15).²² La reacción del complejo de cobalto derivado de 2-butino-1,4-diol con **III.40** conduce a una mezcla de reacción de la que se pueden aislar los macrociclos **III.41** y **III.42**, y el compuesto de cadena abierta **III.43**.



Esquema III.15

²² Golovko, V. B.; Mays, M. J.; Solan, G. A. *Polyhedron* **2008**, 27, 167.

Así mismo, se han preparado macrociclos derivados de diferentes ferrocenil-alquinos usando la reacción de Nicholas (Esquema III.16). Sin embargo, solamente en el caso del complejo de cobalto **III.44** se obtuvieron, con buenos rendimientos, los macrociclos **III.45** por reacción con α,ω -tioles alifáticos.²³

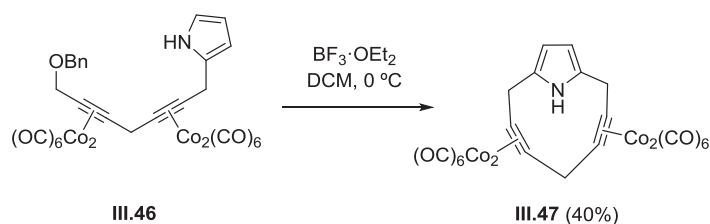


Esquema III.16

Finalmente, hay que destacar el empleo de la reacción de Nicholas en la síntesis de macrociclos ciclofánicos.²⁴ El tratamiento del complejo bis-dicobalto hexacarbonilo **III.46** con un exceso de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ a 0 °C en DCM conduce, al [7]metaciclofanodiino **III.47** con un rendimiento del 40% (Esquema III.17).¹⁸

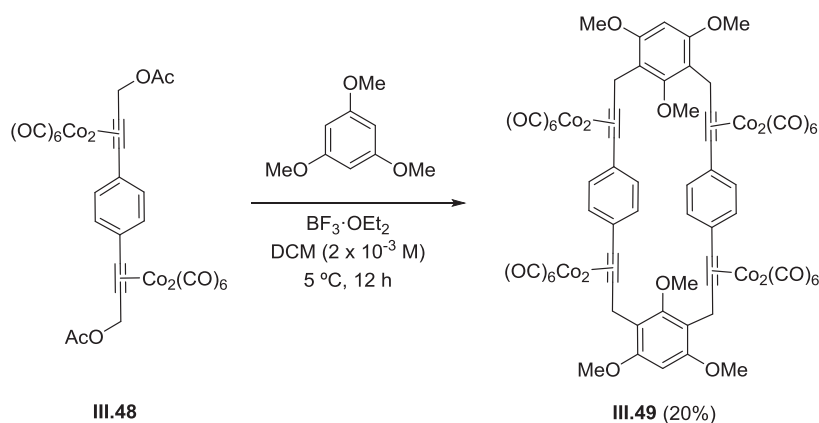
²³ Golovko, V. B.; Mays, M. J.; Solan, J. A. *J. Organomet. Chem.* **2008**, 693, 2683.

²⁴ Este tipo de macrociclos es interesante debido a su capacidad de autoensamblaje y para formar complejos metálicos: (a) Youngs, W. J.; Tessier, C. A.; Bradshaw, J. D. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 3153. (b) Nakamura, K.; Okubo, H.; Yamaguchi, M. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1097. Como precursores de fullerenos: (c) Tobe, Y.; Furukawa, R.; Sonoda, M.; Wakabayashi, T. *Angew. Chem. Int., Ed.* **2001**, 40, 4072. (d) Tobe, Y.; Nakagawa, N.; Kishi, J.; Sonoda, M.; Naemura, K.; Wakabayashi, T.; Shida T.; Achiba, Y. *Tetrahedron*, **2001**, 57, 3629. (e) Rubin, Y.; Parker, T. C.; Pastor, S. J.; Jalisatgi, S.; Boule C.; Wilkins, C. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, 37, 1226. (f) Faust, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, 37, 2825.



Esquema III.17

El empleo del complejo de bis-dicobalto hexacarbonilo aromático **III.48** permite el acceso a ciclofanos de mayor tamaño (Esquema III.18).²⁵ El tratamiento de **III.48** con un equivalente de 1,3,5-trimetoxibenceno en DCM, y a una concentración 2×10^{-3} M, conduce al ciclofano simétrico **III.49** con un rendimiento del 20%.

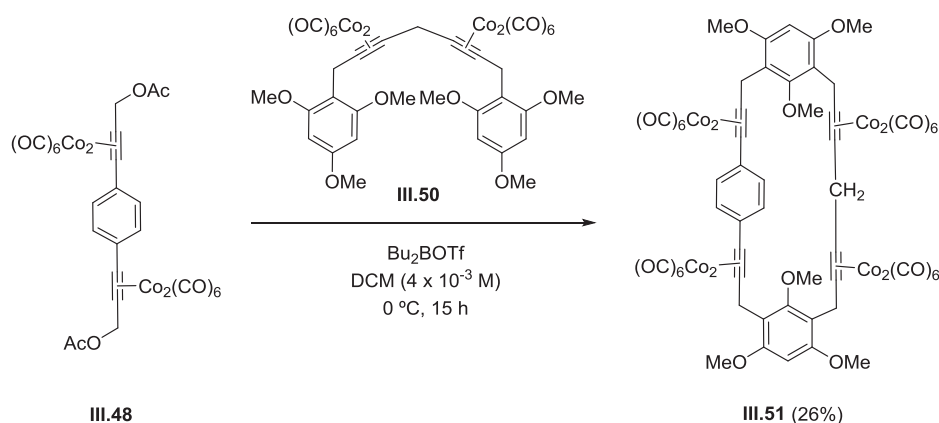


Esquema III.18

Esta metodología se ha extendido a la síntesis de ciclofanos no simétricos (Esquema III.19).²⁵ El tratamiento del complejo de cobalto **III.48** con el diarilo **III.50** condujo al macrociclo **III.51** con un rendimiento del 25%. En este caso se

²⁵ Gibe, R.; Green, J. R. *Chem. Commun.* **2002**, 1550.

utilizó Bu₂BOTf como ácido de Lewis y, al igual que en el caso anterior, un equivalente de nucleófilo y una concentración de 4×10^{-3} M.



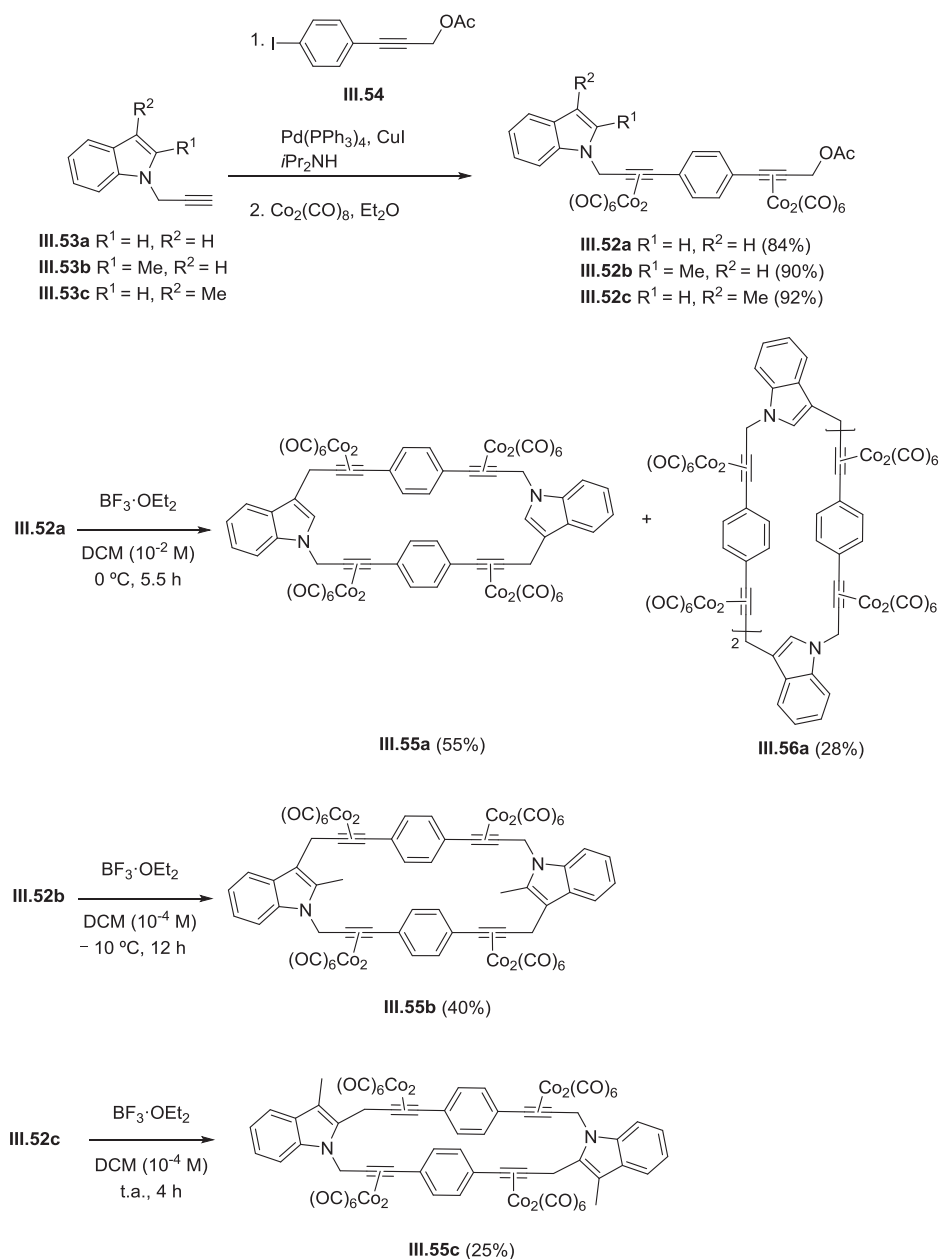
Esquema III.19

Hay que destacar la síntesis de ciclofanos derivados de indol.²⁶ En este caso, los macrociclos se obtienen a partir de los complejos de dicobalto hexacarbonilo **III.52a-III.52c**, derivados de los correspondientes propargilindoles **III.53a-III.53c** (Esquema III.20).²⁷ El acoplamiento de Sonogashira de **III.53a-III.53c** con acetato de yodoarilpropargilo **III.54** conduce a los bis-alkinos que, tratados con Co₂(CO)₈, generan los complejos de dicobalto hexacarbonilo **III.52a-III.52c**. El tratamiento del complejo **III.52a**, con el anillo indólico no sustituido, con BF₃·OEt₂ en DCM a 0 °C conduce a una mezcla de los macrociclos **III.55a** y al trímero **III.56a** con rendimientos del 55% y 28%, respectivamente. Sin embargo, la reacción de los complejos **III.52b** y **III.52c**, con un grupo metilo en el anillo de triazol, conduce exclusivamente a

²⁶ Para compuestos análogos y sus propiedades, ver: (a) Bodwell, G. J.; Li, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 3261. (b) Black, D. S.; Craig, D. C.; Rezaie, R. *Chem. Commun.* **2002**, 810. (c) Raehm, L.; Hamilton, D. G.; Sanders, J. K. M. *Synlett* **2002**, 1743.

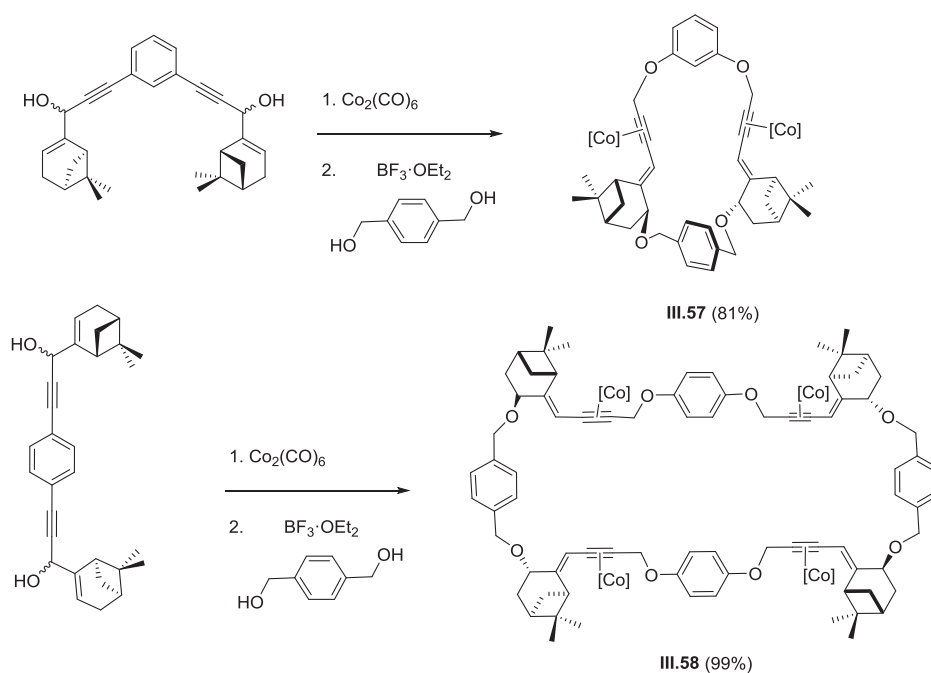
²⁷ Gibe, R.; Green, J. R.; Davidson, G. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1003.

la formación de los macrociclos dímeros **III.55b** y **III.55c** con un 40% y 25%, respectivamente.



Esquema III.20

Por último, nuestro grupo de investigación ha descrito el uso de la reacción de Nicholas para la preparación de macrociclos basados en estructuras terpénicas a partir de materiales de partida bifuncionalizados.²⁸ Así, se prepararon los macrociclos **III.57** y **III.58**, cuyo tamaño depende de la geometría del espaciador aromático empleado (Esquema III.21).²⁹



Esquema III.21

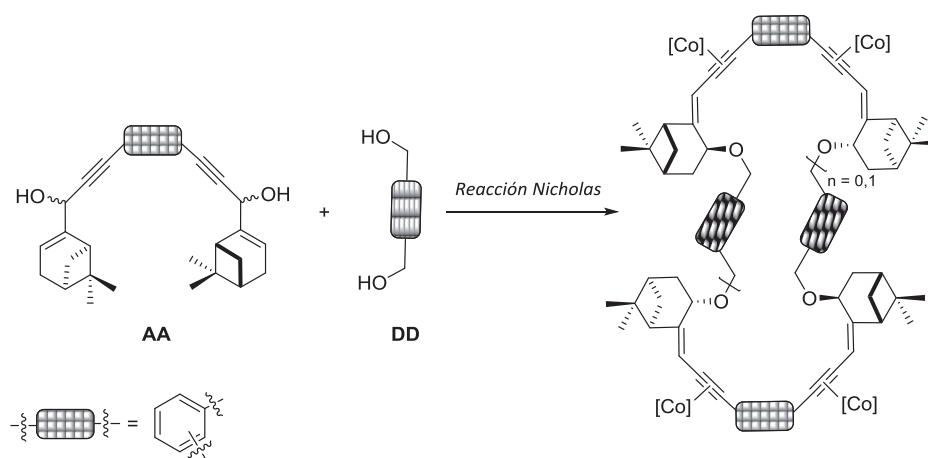
²⁸ Álvaro, E.; de la Torre, M. C.; Sierra, M. A. *Chem. Commun.* **2006**, 985.

²⁹ En el apartado III.2 de esta Memoria se completará el estudio de la síntesis de macrociclos basados en estructuras terpénicas.

III.2 Discusión de resultados

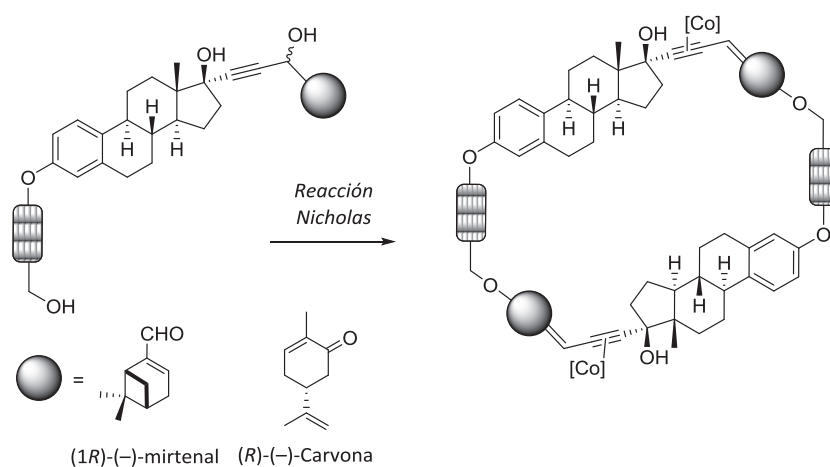
En este apartado se describe la síntesis de macrociclos derivados de productos naturales mediante un proceso de Química Dinámica Covalente, utilizando una reacción de Nicholas reversible.

Se han desarrollado dos aproximaciones diferentes. La primera consiste en el empleo de una reacción entre un complejo bis-dicobalto hexacarbonilo, precursor de un doble carbocatión estabilizado (**AA**), y un diol como nucleófilo (**DD**) (aproximación AA+DD, Esquema III.22).



Esquema III.22: Aproximación AA+DD para la síntesis de macrociclos mediante reacción de Nicholas.

La segunda aproximación se basa en la reacción de Nicholas de un compuesto (DA) que contiene tanto el complejo de bis-dicobalto hexacarbonilo como el grupo alcohol que atraparé el carbocatión estabilizado (aproximación DA+DA, Esquema III.23). De esta forma deberán obtenerse los correspondientes macrociclos mediante un proceso de dimerización.



Esquema III.23: Aproximación DA+DA para la síntesis de macrociclos mediante reacción de Nicholas.

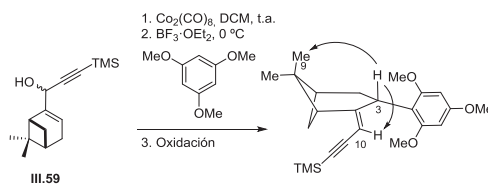
III.2.1 Reversibilidad de la reacción de Nicholas

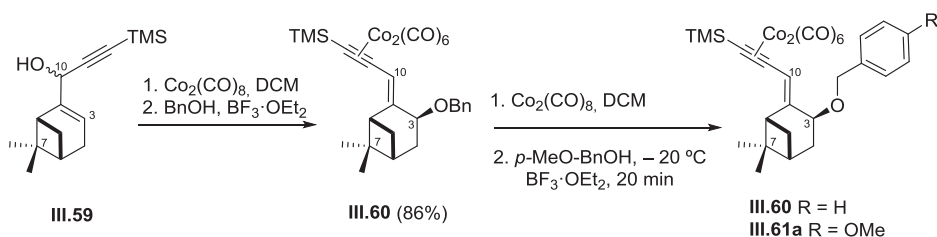
Puesto que el éxito de las dos aproximaciones indicadas anteriormente depende de la reversibilidad de la reacción, en primer lugar comprobamos que la reacción de Nicholas de alcoholes propargílicos α,β -insaturados es un proceso reversible. Para ello, el alcohol propargílico **III.59**, derivado de (1*R*)-(-)-mirtental, se trató con dicobalto octacarbonilo, en DCM a temperatura ambiente. El complejo de cobalto resultante se hizo reaccionar directamente con un exceso de alcohol bencílico en presencia de 1.2 equivalentes de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ en DCM anhidro a -20°C . El análisis de ccf confirmó que la reacción se completa transcurridos veinte minutos. Operando de la manera habitual se obtuvo el producto de reacción **III.60** con un 86% de rendimiento (Esquema III.24). La reacción transcurrió de forma regio y diastereoselectiva

incorporándose el nucleófilo en el C_{Tp}-3 del esqueleto monoterpénico.^{17, 30} Las diferencias más significativas en el espectro ¹H-RMN con respecto al producto de partida **III.59** son el apantallamiento de H_{Tp}-3, de 5.63 ppm (multiplete) a 4.09 ppm (doblete) y el desapantallamiento de H_{Tp}-10, de 4.72 ppm (multiplete) a 6.46 ppm (singlete). Además aparecen las señales del nucleófilo: un sistema AB a 4.62 y 4.50 ppm que corresponde al CH₂ bencílico y las señales del anillo aromático en torno a 7.35 ppm. En el espectro de ¹³C-RMN se observa un fuerte apantallamiento del C_{Tp}-3 de 120 ppm a 74.3 ppm y un fuerte desapantallamiento del C_{Tp}-10 de 65.0 ppm a 125.1 ppm.

El tratamiento del éter bencílico **III.60** con BF₃·OEt₂ (1.2 equivalentes) en DCM a – 20 °C, en presencia de *p*-metoxi-benceno metanol, condujo a una mezcla de **III.60** y del nuevo producto de reacción *p*-metoxibenciléter **III.61** (Esquema III.24). La reacción transcurre de forma regio y estereoselectiva, incorporándose el *p*-metoxi-benceno metanol en C_{Tp}-3 del esqueleto monoterpénico, por la cara opuesta a la que se encuentra el grupo gem-dimetilo (C_{Tp}-7).

³⁰ La estereoquímica de la adición del nucleófilo, y la estereoquímica del doble enlace exocíclico se determinaron mediante experimentos N.O.e, irradiando el hidrógeno H_{Tp}-3, en el producto de reacción. Álvaro, E.; de la Torre, M. C.; Sierra, M. A. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6403.





Esquema III.24: Reversibilidad de la reacción de Nicholas.

En la Figura III.1 se muestra la superposición de los espectros de ^1H -RMN del éter bencílico de partida **III.60** (rojo) y de la mezcla de reacción (azul). En el espectro del crudo de reacción se observa claramente la presencia del éter bencílico junto con la aparición de las señales correspondientes al grupo *p*-metoxi (3,81 ppm) y a un nuevo CH_2 bencílico (4.55 y 4.43 ppm) del producto de reacción **III.61** (Esquema III.24).

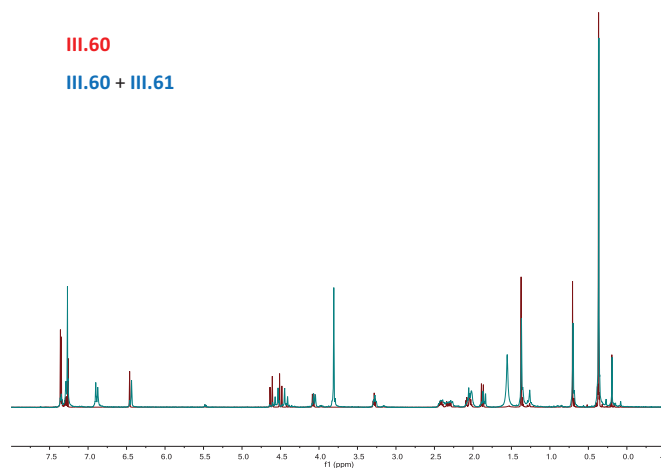


Figura III.1: Espectros de ^1H -RMN de **III.60** y de la mezcla de reacción (**III.60** y **III.61**)

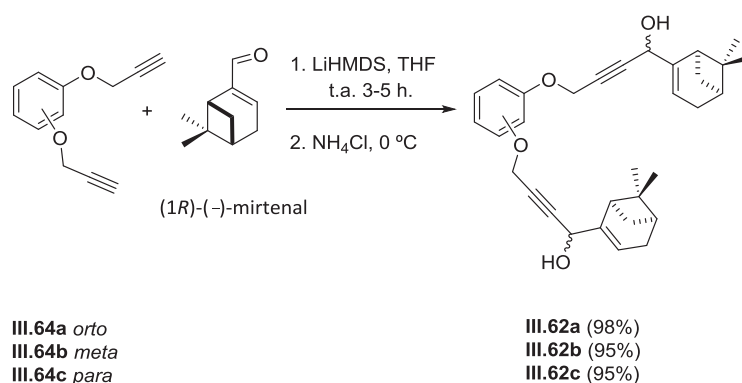
Adicionalmente, se comprobó que a tiempos de reacción más largos se obtiene la misma mezcla de reacción. Estos resultados indican que la reacción de Nicholas entre complejos de cobalto derivados de alcoholes propargílicos α,β -insaturados y alcoholes bencílicos es reversible. Además, en el caso de la reacción modelo que se ha descrito, el equilibrio termodinámico se alcanza a los veinte minutos de reacción. Por tanto, la reacción de Nicholas que se va a utilizar en la síntesis de macrociclos constituye, en principio, un proceso de química dinámica covalente.

III.2.2 Síntesis de los macrociclos derivados de (1*R*)-(-)-mirtenal.

Aproximación AA+DD

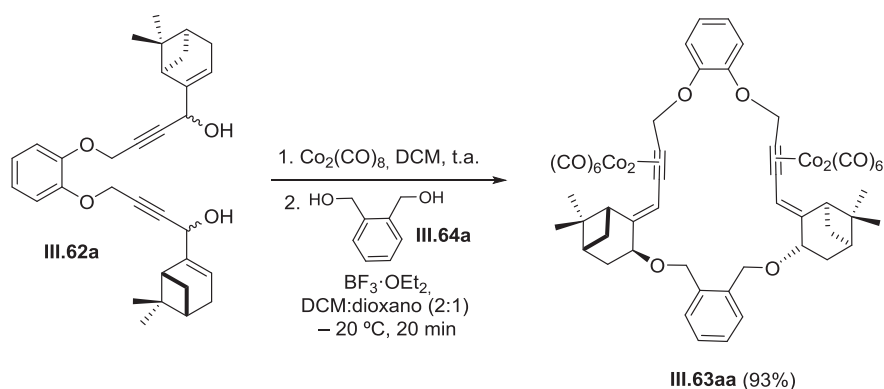
Teniendo en cuenta los resultados previos obtenidos en nuestro grupo (apartado III.1 de esta Memoria), se estudió, en primer lugar, la aproximación AA+DD con el objetivo de determinar la influencia de la geometría de los sistemas de bis-alquino (**AA**) y de los dinucleófilos (**DD**) en el resultado de la reacción.

Los sistemas bis-propargílicos **III.62**, precursores de los macrociclos **III.63**, se prepararon por reacción de los bisacetiluros de litio derivados de los bisalquinos **III.64** con (1*R*)-(-)-mirtenal, según la metodología descrita previamente por nuestro grupo.²⁸ En todos los casos, los dioles propargílicos se obtuvieron como mezcla de diastereoisómeros y con rendimientos prácticamente cuantitativos (Esquema III.25).

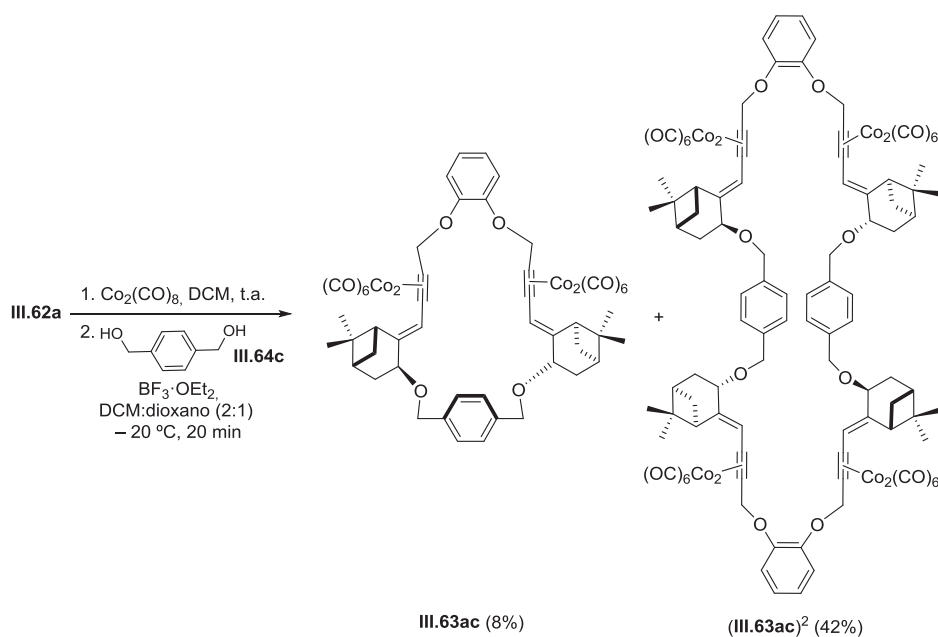


Esquema III.25: Síntesis de los alcoholes propargílicos.

La reacción de los alcoholes bisterpénicos **III.62a-III.62c** con $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ en DCM a temperatura ambiente condujo a los respectivos complejos de dicobalto hexacarbonilo, que se trataron *in situ* con 2.2 equivalentes de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ en presencia de un equivalente de los dinucleófilos regioisómeros **III.64a-III.64c** a -20°C , durante una hora. En estas condiciones, la reacción del complejo de bis-dicobalto hexacarbonilo derivado del diol **III.62a**, que tiene geometría *orto* en el espaciador aromático, con 1,2-benzenodimetanol (**III.64a**) dio lugar al macrociclo **III.63aa** (aducto 1:1) de manera prácticamente cuantitativa (Esquema III.26). El empleo de 1,4-benzenodimetanol (**III.64c**) como nucleófilo condujo a una mezcla de compuestos macrocíclicos que se separaron por cromatografía en columna. En este caso, el macrociclo **III.63ac**, constituido por una molécula de bis-terpeno y una de nucleófilo, es el producto de reacción minoritario y se aísla con un 8% de rendimiento. Sin embargo, el macrociclo (**III.63ac**)², formado por dos unidades de bis-terpeno y dos de nucleófilo, es el producto mayoritario de la reacción aislado con un 42% de rendimiento (Esquema III.27). Finalmente, la reacción de Nicholas de **III.62a** con 1,3-benzenodimetanol (**III.64b**) condujo exclusivamente a oligómeros de cadena abierta, sin que se detectasen compuestos macrocíclicos en ningún caso.



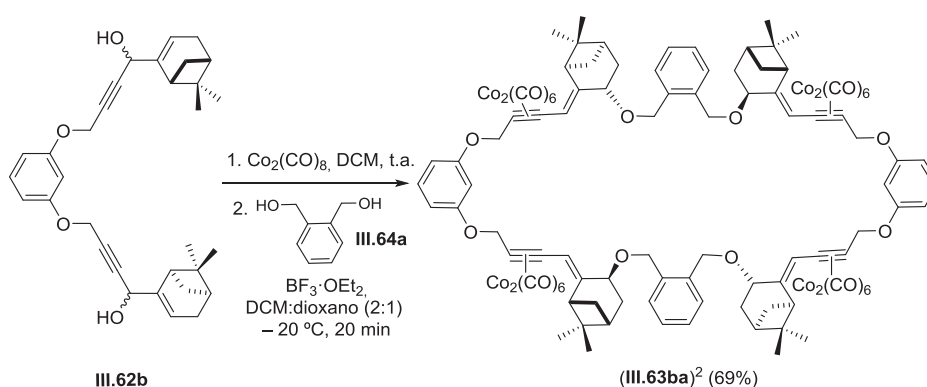
Esquema III.26



Esquema III.27

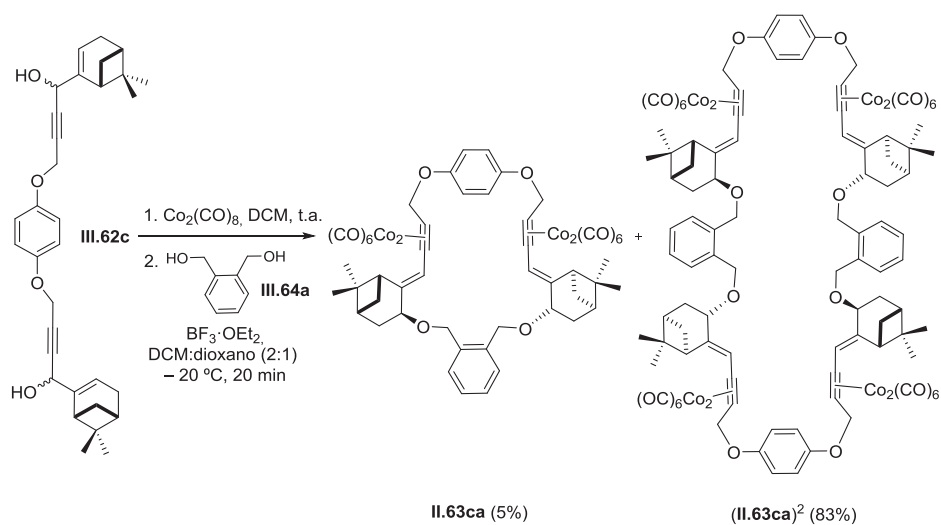
A continuación se estudió la reacción de Nicholas del alcohol **III.62b**, que tiene geometría *meta* en el espaciador aromático. El empleo de 1,2-bencenodimetanol (**III.64a**) como nucleófilo, condujo exclusivamente al

aducto macrocíclico (**III.63ba**)² con un rendimiento del 69% (Esquema III.28). De nuevo, la reacción con 1,3-benzenodimetanol (**III.64b**) no dio lugar a la formación de ningún macrociclo; únicamente se observaron oligómeros de cadena abierta. La reacción de Nicholas de **III.62b** con 1,4-benzenodimetanol (**III.64c**) condujo al macrociclo **III.57** (aducto 1:1) con un 81% de rendimiento, como se describió anteriormente en nuestro grupo (Esquema III.21).²⁸

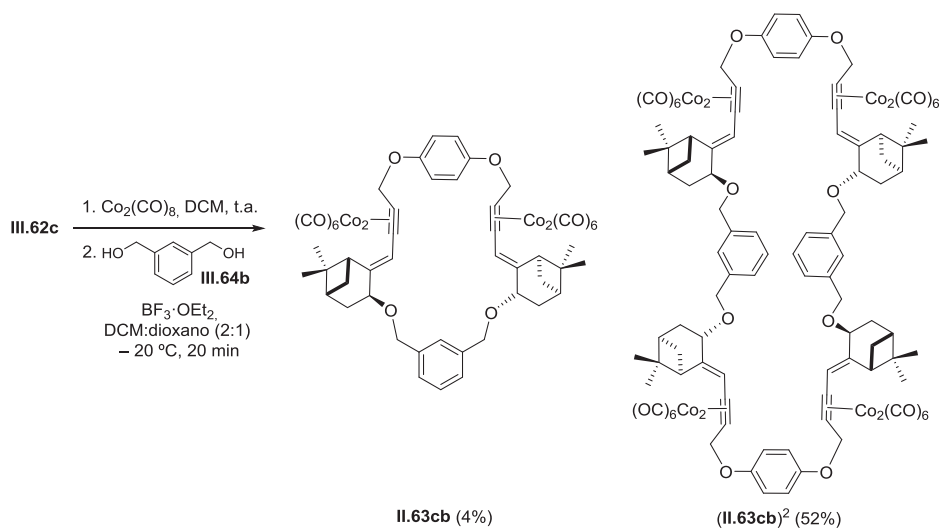


Esquema III.28

Por último, la reacción del alcohol bisterpénico **III.62c**, con geometría *para* en el espaciador aromático que separa los fragmentos terpénicos, con los tres isómeros de benzenodimetanol **III.64a**-**III.64c** condujo en todos los casos a los aductos (**III.63ca**)², (**III.63cb**)² (Esquema III.30 y Esquema III.31) y **III.58** (Esquema III.21) con rendimientos del 83%, 52% y 99%, respectivamente. En el caso de los dioles *orto*- y *meta*-benzenodimetanol **III.64a** y **III.64b**, la reacción de Nicholas de **III.62c** condujo a pequeñas cantidades de los correspondientes macrociclos sencillos **III.63ca** y **III.63cb** (aductos 1:1), que se aislaron con un 5% y 4% de rendimiento, respectivamente (Esquema III.30 y Esquema III.31).



Esquema III.30



Esquema III.31

Las estructuras de los macrociclos **III.63** se establecieron mediante el análisis de sus datos espectroscópicos. Los espectros de ^1H - y ^{13}C -RMN de

todos los compuestos macrocíclicos **III.63** muestran un único conjunto de señales para el fragmento terpénico, para el espaciador y para el nucleófilo; característica de una estructura altamente simétrica. Además, hay que destacar la aparición de una única señal para los grupos metileno procedentes de los fragmentos de bencenodimetanol, lo que está de acuerdo con una estructura cíclica para los compuestos **III.63**.³¹

Hay que destacar que, mientras que las señales de los espectros de ¹H-RMN son anchas, las señales de los espectros de ¹³C-RMN son señales afiladas, lo que puede ser debido a la flexibilidad conformacional de estos macrociclos, especialmente en el caso de los aductos dímeros (Figura III.2). El tamaño de cada macrociclo se determinó mediante espectrometría de masas de alta resolución (HRMS-ESI). Así, para los aductos macrocíclicos (1:1) se observan dos señales a m/z 1161.00 y 1178.03, que corresponden a los iones $[M+H]^+$ y $[M+NH_4]^+$ respectivamente; mientras que para los aductos macrocíclicos dímeros (2:2) se observan dos señales a m/z 2321.02 y 2339.03, que se atribuyen a los iones $[M+H]^+$ y $[M+NH_4]^+$ respectivamente.

³¹ Estas mismas características se habían observado en el caso de los macrociclos **III.57** y **III.58** sintetizados previamente por nosotros. Álvaro, E.; de la Torre, M. C.; Sierra, M. A. *Chem. Commun.* **2006**, 985.

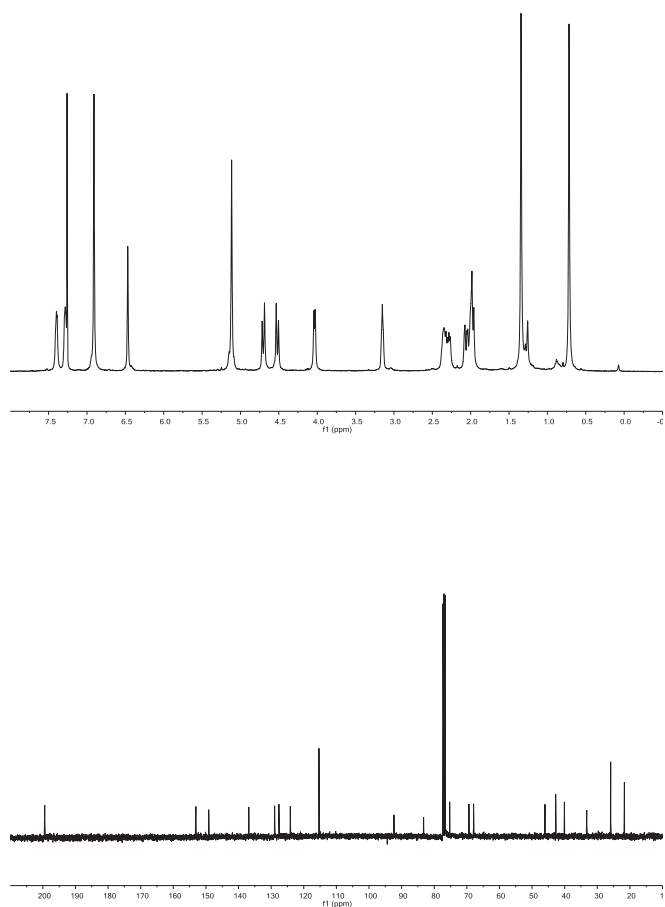
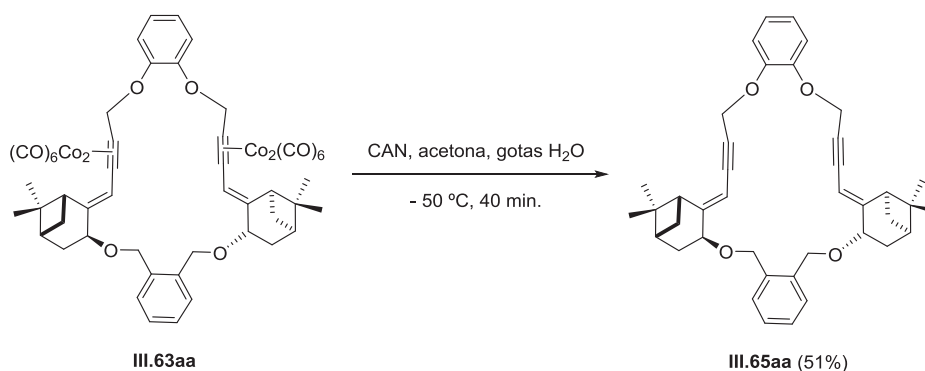


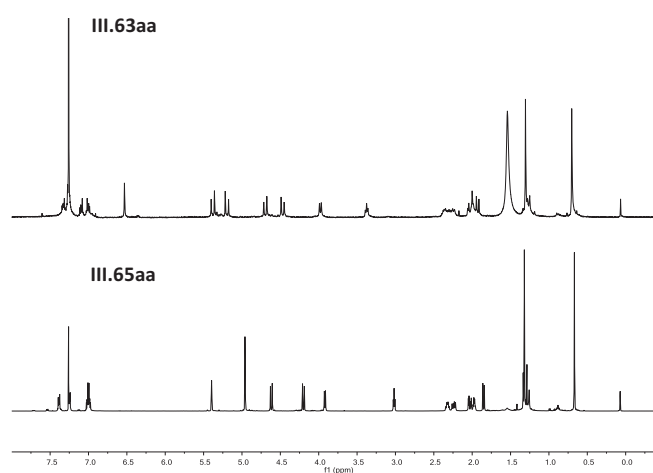
Figura III.2: Espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de **III.63aa**

Finalmente, se intentó eliminar el fragmento metálico de los macrociclos obtenidos utilizando diversos métodos de oxidación (CAN, I_2 , TMANO y TBAF). Sin embargo, solamente en el caso del macrociclo **III.63aa** (aducto 1:1) se obtuvo el derivado sin cobalto. La oxidación de los macrociclos diméricos dio lugar a la descomposición del producto en todas las condiciones ensayadas. El tratamiento de **III.63aa** en acetona, con 5 equivalentes de CAN a $-50\text{ }^\circ\text{C}$ durante 40 minutos condujo al macrociclo **III.65aa** con un rendimiento del 51% en producto puro (Esquema III.32).



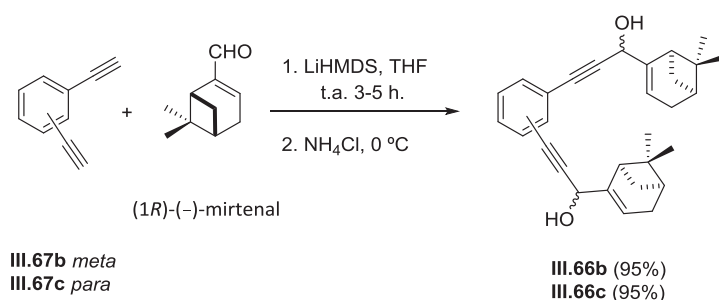
Esquema III.32

Las señales del espectro de ¹H-RMN del macrociclo sin cobalto **III.65aa** son más afiladas que las del complejo de cobalto **III.63aa** (Figura III.3), lo que puede ser consecuencia de la rigidez conformational que imprimen los dos triples enlaces. Los espectros de ¹H-RMN y ¹³C-RMN del macrociclo **III.65aa** son análogos a los del macrociclo con cobalto, excepto por el apantallamiento que se observa en las señales cercanas a los triples enlaces.

Figura III.3: Espectro de ¹H-RMN de **III.63aa** y **III.65aa**

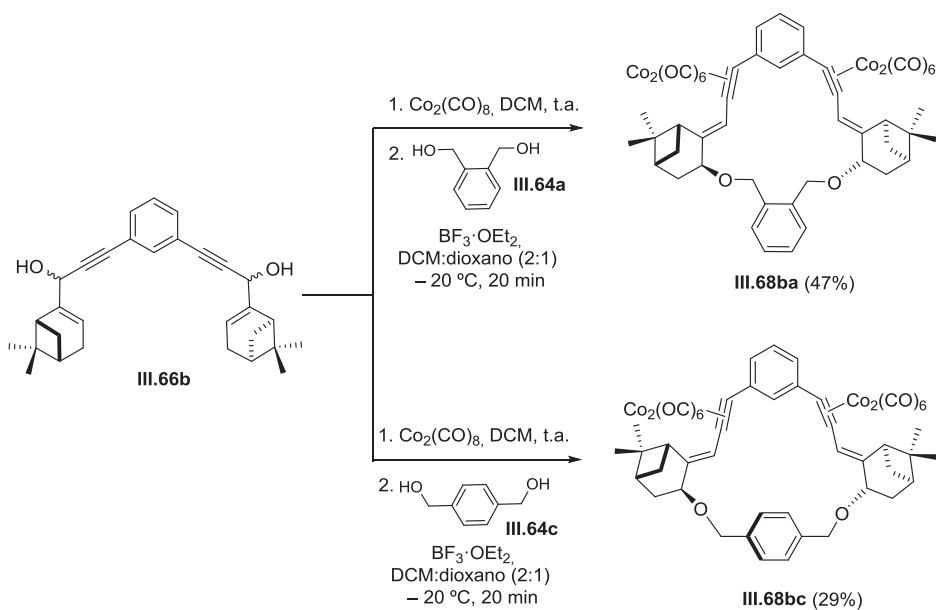
Estos resultados muestran que, para cada uno de los bis-alcoholes de partida, tanto el rendimiento en macrociclo como el tamaño de los mismos depende de la geometría del dinucleófilo con el que se hagan reaccionar. Por lo que se refiere a los bis-terpenos de partida **III.62**, el isómero con geometría *orto* en el espaciador (**III.62a**) produce un macrociclo de tamaño pequeño con el dinucleófilo 1,2-bencenodimetanol y un macrociclo dimérico con el dinucleófilo 1,4-bencenodimetanol. Mientras que, el isómero con geometría *meta* en el espaciador (**III.62b**) produce un macrociclo dimérico con el dinucleófilo 1,2-bencenodimetanol y un macrociclo de tamaño pequeño con el dinucleófilo 1,4-bencenodimetanol. El bis-alquino con geometría *para* (**III.62c**) produce macrociclos diméricos en todos los casos. Como ya hemos visto, los dinucleófilos también presentan diferencias claras de comportamiento. En este caso, tanto el 1,2- como el 1,4-bencenodimetanol producen macrociclos con todos los bis-terpenos. Sin embargo, el isómero *meta* (1,3-bencenodimetanol) solamente se ha incorporado al macrociclo de tamaño grande (**III.63cb**)² derivado del bisterpeno con geometría *para*.

Una vez demostrada la eficacia de la reacción de Nicholas en la síntesis de macrociclos usando sustratos bifuncionales derivados de (1*R*)-(–)-mirtenal, estudiamos la influencia de la rigidez del espaciador aromático. En principio, una mayor rigidez conformacional de los precursores bisterpénicos debería redundar en un aumento de la proporción de macrociclos sobre los oligómeros de cadena abierta. Con este fin se prepararon los dioles propargílicos **III.66b** y **III.66c** derivados de 1,3- y 1,4-dietinilbenceno (Esquema III.33). El tratamiento de los bis-acetiluros de litio **III.67b** y **III.67c** con un exceso de (1*R*)-(–)-mirtenal condujo a los dioles propargílicos **III.66b** y **III.66c**, como mezcla de diastereoisómeros, con excelentes rendimientos (Esquema III.33).



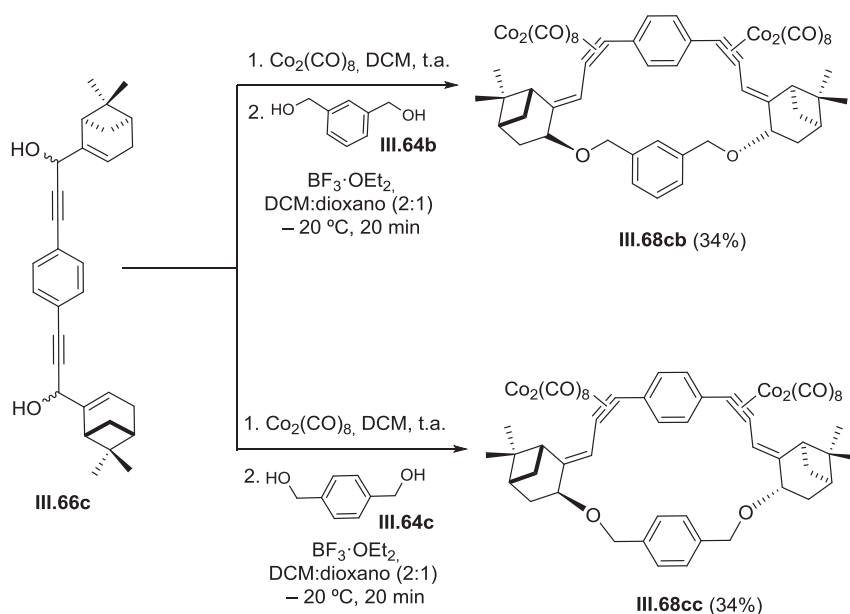
Esquema III.33

En ambos casos, los dioles propargílicos **III.66b** y **III.66c** se trataron con un exceso de dicobalto octacarbonilo en DCM a temperatura ambiente. Los complejos bis-alquinildicobalto hexacarbonilo se hicieron reaccionar con un equivalente de los diferentes dinucleófilos **III.64** en presencia de BF₃·OEt₂ a – 20 °C. Según el análisis de cromatografía en capa fina los complejos de cobalto se consumen completamente a los 30 minutos de reacción. En estas condiciones, la reacción de **III.66b**, que tiene un espaciador de dietinilbenceno de geometría *meta*, con un equivalente de 1,2-bencenodimetanol conduce al macrociclo **III.68ba** con un rendimiento del 47% (Esquema III.34). Igualmente, el empleo de 1,4-bencenodimetanol conduce al macrociclo **III.68bc** con un rendimiento del 29%. Tampoco en este caso se obtienen macrociclos con el dinucleófilo de geometría *meta* (1,3-bencenodimetanol), produciéndose material polimérico como resultado de esta reacción (Esquema III.34).



Esquema III.34

Por el contrario, el 1,3-benzenodimetanol sí forma el macrociclo **III.68cb** que se obtiene con un 34% de rendimiento al reaccionar con el bis-diol propargílico **III.66c**, que tiene geometría *para* en el espaciador (Esquema III.35). Por último, la reacción del complejo de bis-dicobalto **III.66c** con 1,4-benzenodimetanol conduce al macrociclo **III.68cc** con un rendimiento del 34%.



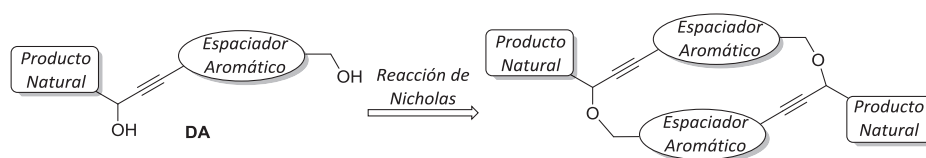
Esquema III.35

Las estructuras de los macrociclos **III.68** se establecieron mediante el análisis de sus datos espectroscópicos. Los espectros de ^1H - y ^{13}C -RMN muestran un único conjunto de señales para el fragmento terpénico, para el espaciador y para el nucleófilo. Al igual que en los macrociclos **III.63**, aparece una única señal para ambos grupos metileno del fragmento de bencenodimetanol, lo que está de acuerdo con una estructura cíclica para estos compuestos. Del análisis de los espectros de ^1H - y ^{13}C -RMN se deduce que el curso regio- y estereoquímico de la reacción de Nicholas es idéntico al que se da en el caso de los derivados de mirtenal **III.62**, ya que las señales que corresponden a los fragmentos terpénicos son prácticamente idénticas. Por último, el tamaño de los macrociclos se determinó mediante espectrometría de masas de alta resolución (HRMS-ESI). En todos los casos aparecen dos picos a m/z 1100.98 y 1118.01, que corresponden a los iones $[\text{M}+\text{H}]^+$ y $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, respectivamente.

De los resultados que se han expuesto se desprende que una mayor rigidez del complejo de bis-alquinildicobalto hexacarbonilo redunda en una mayor selectividad de la reacción de Nicholas, de manera que con este tipo de moldes se obtienen exclusivamente los macrociclos formados por una molécula de diol y una molécula de dinucleófilo.

III.2.3 Síntesis de los macrociclos diméricos derivados de productos naturales. Aproximación DA+DA

En este apartado se recogen los resultados obtenidos en la síntesis de macrociclos derivados de productos naturales, utilizando una reacción de Nicholas en sustratos que incorporan en su estructura un alcohol propargílico y un grupo hidroxilo (**DA**) (Esquema III.36). El proceso de dimerización o, en general, de oligo-macrociclación competirá con la polimerización, dependiendo el resultado de la rigidez y de la geometría de los sustratos.



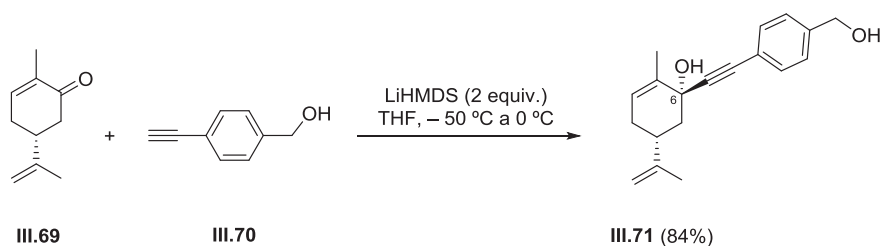
Esquema III.36

III.2.3.1 Síntesis de los macrociclos derivados de (*R*)-(-)-carvona

La (*R*)-(-)-carvona (**III.69**) es un producto natural comercial, muy asequible (100 mL 30 €).³² Además, el fragmento de ciclohexenona permite la adición de

³² Para una revisión sobre la obtención y propiedades de la (*R*)-(-)-carvona ver: Carvalho, C. C. C. R.; da Fonseca, M. M. R. *Food Chemistry* **2006**, 95, 413.

acetiluros de litio para dar lugar a alcoholes propargílicos terciarios.³³ Así, el tratamiento de (*R*)-(-)-carvona con un exceso del acetiluro de litio derivado del alcohol bencílico **III.70** conduce al alcohol propargílico **III.71**, como un único diastereoisómero, con un rendimiento del 84% (Esquema III.37).



Esquema III.37

La estructura del alcohol propargílico **III.71** se determinó en base a sus datos espectroscópicos. El espectro de ^1H -RMN muestra señales características para los dobles enlaces del fragmento terpénico a 5.54 y 4.69 ppm, lo que indica que se ha producido la adición 1,2 del acetiluro de litio al sistema α,β -insaturado, y que el esqueleto terpénico permanece inalterado. En concordancia con esta afirmación, en el espectro de ^{13}C -RMN se detecta un grupo de señales correspondientes al fragmento terpénico en el que el carbono cetónico se ha transformado en un carbono sp^3 geminal de oxígeno, que aparece a 70.3 ppm. Además, el espectro de ^{13}C -RMN del alcohol propargílico **III.71** muestra desplazamientos químicos para el fragmento terpénico prácticamente idénticos a los descritos para el derivado **III.72**, cuya configuración relativa en el carbono C-6 se ha establecido mediante experimentos N.O.e. (Figura III.4).³⁴ Por tanto, concluimos que ambos compuestos deben tener la misma configuración en dicho centro, y que la

³³ Montenegro, H. E.; Ramírez-López, P.; de la Torre, M. C.; Asenjo, M.; Sierra, M. A. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3798.

³⁴ Zhao, L.; Burnell, D. J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3291.

adición del acetiluro de litio a la (*R*)-(-)-carvona se produce por la cara opuesta al grupo isopropenilo.

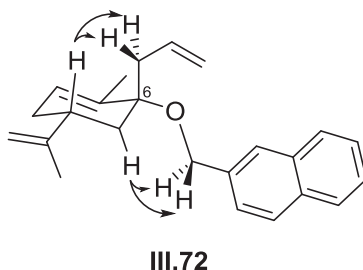
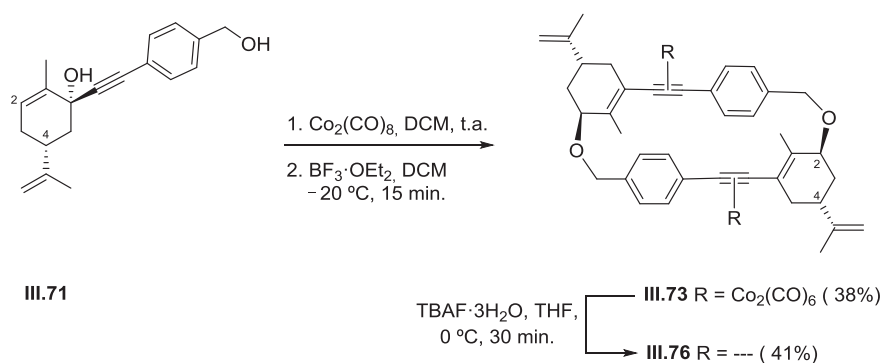


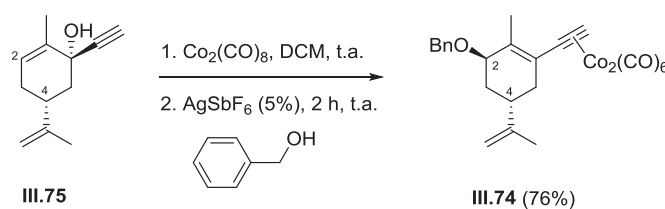
Figura III.4: Principales incrementos N.O.e.

El alcohol propargílico **III.71** se trató con dicobalto hexacarbonilo, en DCM a temperatura ambiente, hasta su completa desaparición. Al complejo de cobalto resultante, en una concentración aproximada de 0.01 M y a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, se le añadió un exceso de $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ en DCM anhidro (0.07 mM). Transcurridos 15 minutos de reacción, y operando de la manera habitual se obtuvo el macrociclo **III.73** puro, con un rendimiento del 38%, como único producto de reacción (Esquema III.38).



Esquema III.38

La estructura del macrociclo **III.73** se determinó mediante análisis de RMN. En primer lugar se constató que, al igual que en el caso de los macrociclos simétricos anteriores, los espectros de ^1H - y ^{13}C -RMN muestran un único conjunto de señales para los fragmentos terpénico y aromático. Además, los desplazamientos químicos de protón y de carbono son prácticamente idénticos a los del aducto Nicholas **III.74**, sintetizado previamente por nosotros y cuya estructura y configuración se determinó inequívocamente mediante análisis de RMN (Esquema III.39).³⁵ Basándonos en esta observación, proponemos que la reacción de Nicholas de **III.71** transcurre fundamentalmente por adición del nucleófilo al carbono C-2, y por la cara opuesta al sustituyente isopropenilo en el carbono C-4 del esqueleto terpénico.³⁶



Esquema III.39

Por último, se llevó a cabo la oxidación del complejo de cobalto **III.73**. Después de ensayar diferentes oxidantes, encontramos que el macrociclo **III.76** se obtenía con buen rendimiento por reacción con TBAF·3H₂O en THF (Esquema III.38).³⁷ El análisis de espectrometría de masas de alta resolución

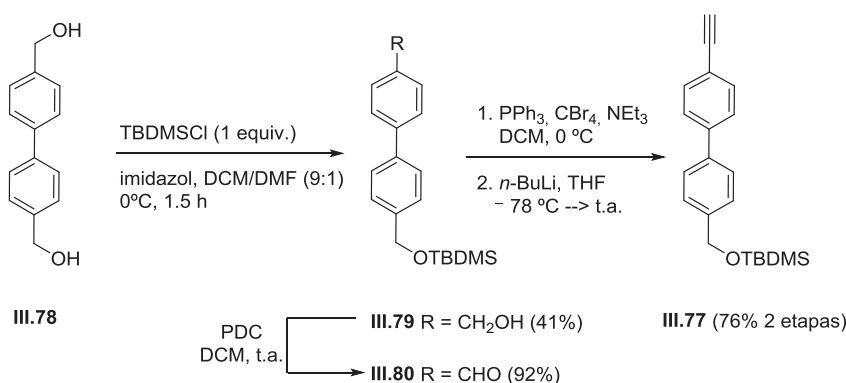
³⁵ Valderas, C.; de la Torre, M. C.; Fernández, I.; Muñoz, M. P.; Sierra, M. A. *Organometallics*, **2013**, 32, 951.

³⁶ Aunque la reacción de Nicholas de **III.75** en medio ácido de $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ conduce a **III.74** como mezcla de epímeros en el carbono C-2, en la reacción de macrociclación solamente se aisló un único regio y diastereoisómero.

³⁷ Jones, G. B.; Wright, J. M.; Rush, T. M.; Plourde, G. W., II; Kelton, T. F.; Mathews, J. E.; Huber, R. S.; Davidson, J. P. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 9379.

del compuesto **III.76** muestra una señal a m/z 529.31 correspondiente al ion $[M+H]^+$, lo que confirma la estructura dimérica del macrociclo.

La naturaleza modular de la metodología empleada en la síntesis del macrociclo **III.76**, permite variar la estructura del espaciador aromático, y por tanto modular el tamaño del macrociclo. Con el fin de demostrar esta posibilidad, preparamos el bifenilacetileno **III.77** (Esquema III.40). Como material de partida se utilizó 4,4'-bifenildimetanol (**III.78**). El tratamiento de **III.78** con un defecto de TBDMSCl condujo al derivado monosililado **III.79** que se pudo aislar puro con un rendimiento del 41%, y cuya oxidación con PDC produjo el aldehído **III.80** con excelente rendimiento. Por último, la metodología de Corey-Fuch³⁸ facilitó la obtención del acetileno terminal **III.77** con un rendimiento del 76% en dos etapas.

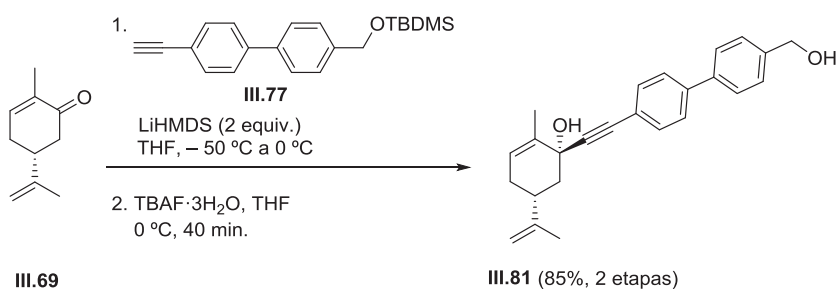


Esquema III.40

Una vez sintetizado el alquino terminal derivado de bifenilo, se procedió a la síntesis del alcohol propargílico **III.81** (Esquema III.41). El tratamiento de (*R*)-(-)-carvona con el acetiluro de litio derivado de **III.77** condujo a un crudo de reacción, que sin purificación adicional, se trató con TBAF en THF para

³⁸ Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 3769.

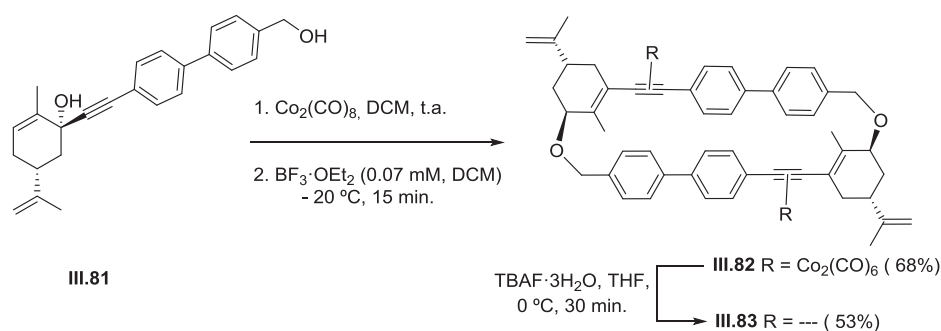
desproteger el alcohol bencílico. El alcohol propargílico **III.81** se obtuvo con un rendimiento del 85% en dos etapas.³⁹



Esquema III.41

La reacción de Nicholas del complejo de dicobalto hexacarbonilo derivado de **III.81**, en las condiciones de reacción descritas para **III.73**, condujo al macrociclo **III.82** como único producto de reacción, con un rendimiento excelente del 68%. Los espectros de RMN de **III.82** son idénticos a los del macrociclo análogo **III.73**, excepto por las señales correspondientes al espaciador aromático. La caracterización completa del nuevo macrociclo se realizó sobre el compuesto sin cobalto **III.83**, que se obtuvo por tratamiento con TBAF. El análisis de masas de alta resolución muestra una señal a m/z 681.37, lo que confirma la estructura dimérica del macrociclo **III.83** (Esquema III.42).

³⁹ Los espectros de ¹H- y ¹³C-RMN son análogos a los del derivado **III.71**, confirmando que la adición del acetiluro de litio a la cetona se produce por la cara opuesta al grupo isopropenilo.

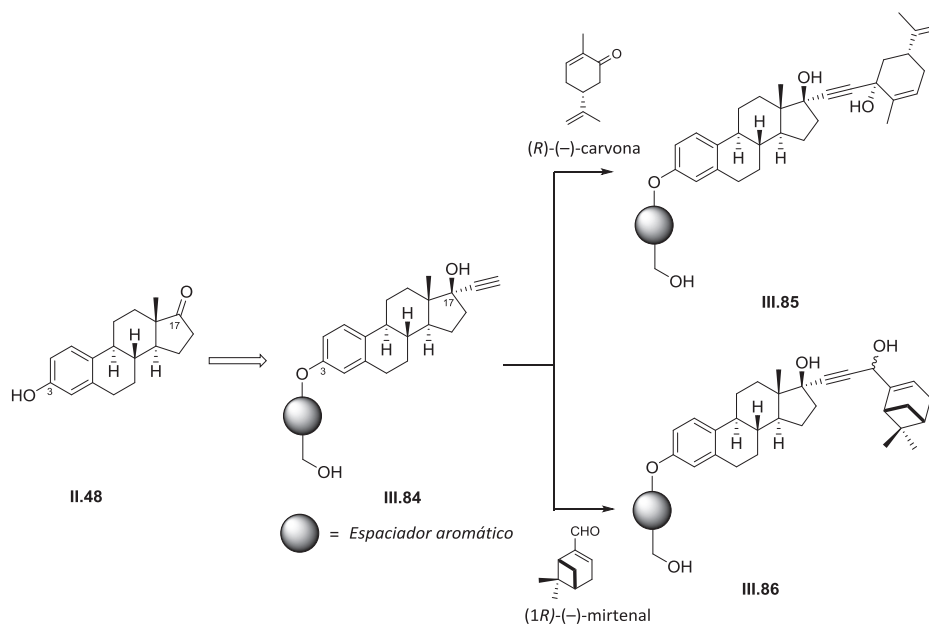


Esquema III.42

Como resumen, puede decirse que la metodología desarrollada representa un acceso eficaz a macrociclos diméricos derivados de (*R*)-(-)-carvona cuyo tamaño se puede modificar a voluntad variando la naturaleza del espaciador aromático, y constituye un ejemplo de generación de diversidad estructural. Además hay que destacar que los macrociclos que se obtienen son cavidades enantioméricamente puras que podrían comportarse como receptores quirales.

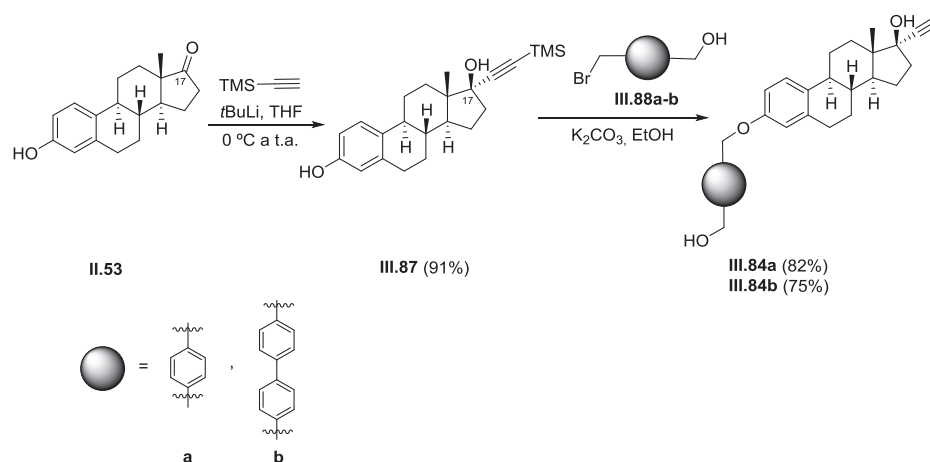
III.2.3.2 Síntesis de los macrociclos derivados de estrona

La estrategia sintética en este caso consiste en funcionalizar el núcleo de estrona **II.48**, aprovechando el grupo fenol en el carbono C-3 y la cetona en el carbono C-17, para obtener el intermedio **III.84** (Esquema III.43). Los alcoholes propargílicos **III.85** y **III.86** necesarios para llevar a cabo la reacción de Nicholas se prepararon por adición del alquínil litio derivado de **III.84** al carbonilo de (1*R*)-(-)-mirtrenal y (*R*)-(-)-carvona, respectivamente. La rigidez conformacional que imprime el fragmento de estrona debe redundar en un aumento en la proporción de macrociclos.



Esquema III.43

A continuación se describe la síntesis de los intermedios **III.84** a partir de estrona (Esquema III.44). En primer lugar se introdujo el alquino terminal en la posición C-17, protegido como sililderivado. El tratamiento de estrona con trimetilsililacetiluro de litio conduce con rendimiento prácticamente cuantitativo al derivado **III.87**. La reacción de este intermedio con los derivados de bromuro de bencilo **III.88a** y **III.88b**, en metanol a reflujo y en presencia de un exceso de K_2CO_3 , produce los éteres **III.84a** y **III.84b** con un rendimiento del 82% y 75%, respectivamente. En esta transformación también se produce la eliminación del grupo protector TMS, como lo demuestran los espectros de RMN de los derivados **III.84a** y **III.84b** (Esquema III.44).



Esquema III.44

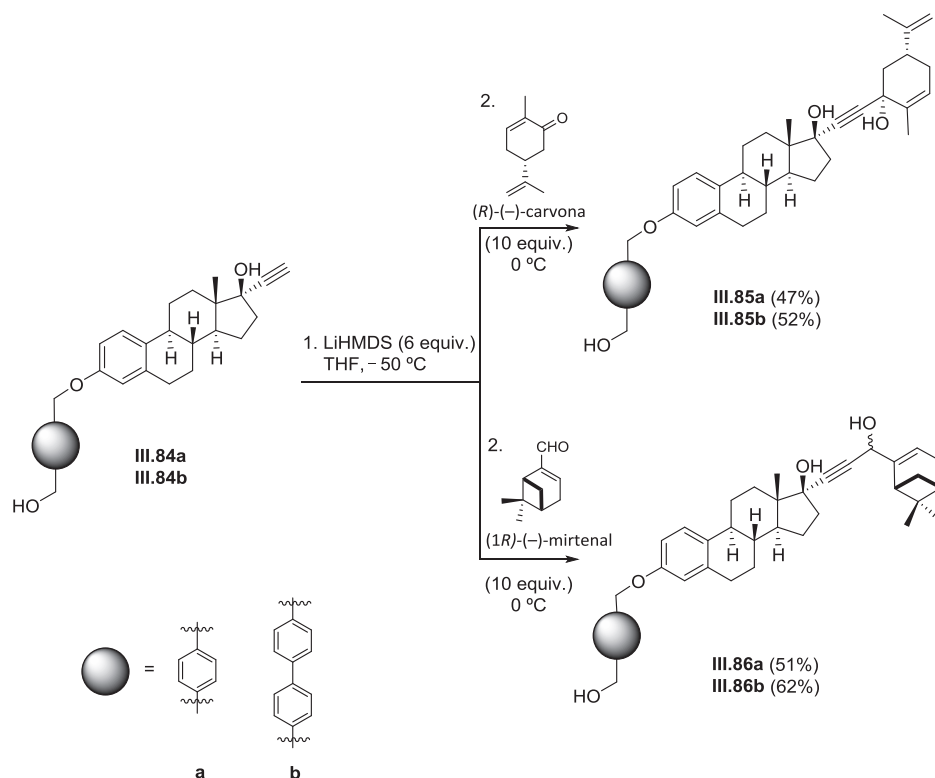
Como en las aproximaciones anteriores, el fragmento de alcohol propargílico α,β -insaturado, necesario para la formación del complejo de cobalto, se preparó por reacción de los acetiluros de litio derivados de los alquinos **III.84a** y **III.84b** a los monoterpenos (*R*)-(-)-carvona y (1*R*)-(-)-mirtenal (Esquema III.45). Los reactivos de litio se prepararon *in situ* por tratamiento de los dihidroxialquinos sin proteger con seis equivalentes de LiHMDS a -50°C en THF, y se hicieron reaccionar a 0°C con un exceso de (*R*)-(-)-carvona y (1*R*)-(-)-mirtenal, separadamente. En estas condiciones, se obtuvieron los derivados de (*R*)-(-)-carvona (**III.85a** y **III.85b**) y (1*R*)-(-)-mirtenal (**III.86a** y **III.86b**), cada uno de ellos con espaciadores aromáticos de tipo fenilo y bifenilo con buenos rendimientos.⁴⁰

Hay que tener en cuenta que la ruta sintética usada para preparar los compuestos **III.85a-III.85b** y **III.86a-III.86b** es simple y eficiente, y permite obtener nuevos híbridos esteroide-terpeno.⁴¹ Esta metodología, debe ser

⁴⁰ Los espectros de RMN y los análisis de masas de alta resolución son compatibles con las estructuras que se proponen.

⁴¹ Tietze, L. F.; Bell, H. P.; Chandrasekhar, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 3996.

compatible con otros productos naturales complejos, lo que permitiría, variando la naturaleza del esteroide, del terpeno y del fragmento aromático, obtener una amplia gama de estructuras híbridas, dentro del concepto de “síntesis orientada a la diversidad” (*diversity oriented synthesis, DOS*)⁴²

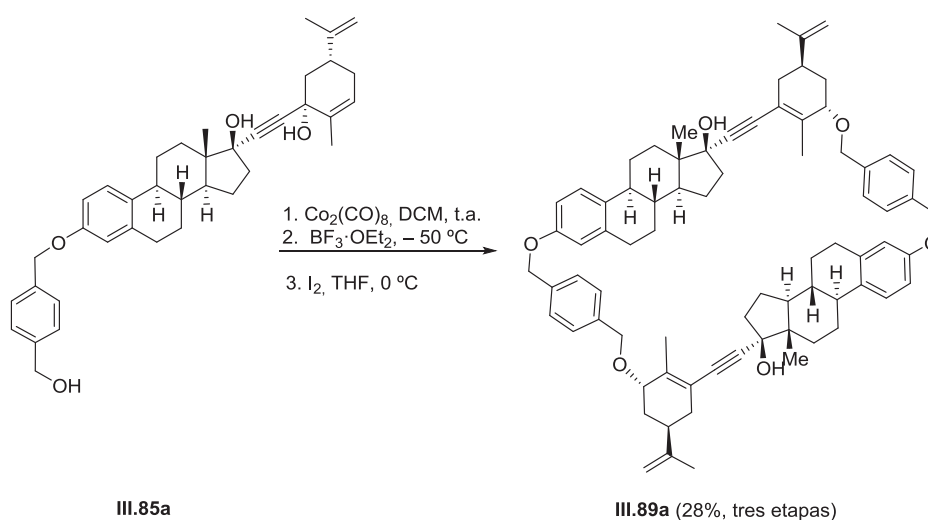


Esquema III.45

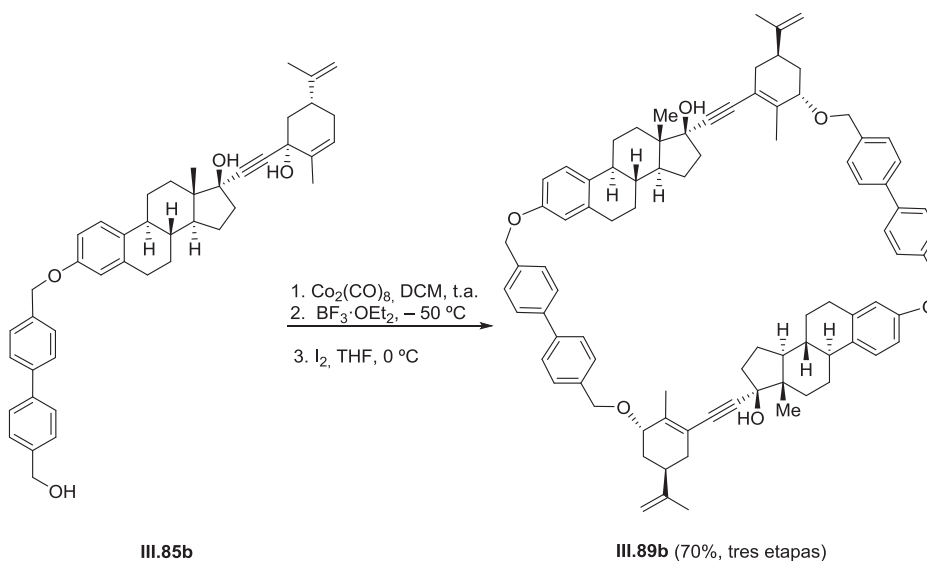
Una vez obtenidos los alcoholes propargílicos **III.85a-III.85b** y **III.86a-III.86b** estudiamos su comportamiento en las condiciones de la reacción de Nicholas, con el fin de obtener compuestos macrocíclicos.

⁴² Síntesis orientada a la diversidad (DOS): (a) Schreiber, S. L. *Science* **2000**, 287, 1964. (b) Burke, M. D.; Schreiber, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 46. (c) Cordier, C.; Morton, D.; Murrison, S.; Nelson, A.; O’Leary-Steele, C. *Nat. Prod. Rep.* **2008**, 25, 719. (d) Nielsen, T. E.; Schreiber, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 48.

En primer lugar, los derivados **III.85a** y **III.85b** se hicieron reaccionar con $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ en DCM, a una concentración de $1.8 \times 10^{-2} \text{ M}$ (Esquema III.46 y Esquema III.47). Los complejos de dicobalto hexacarbonilo se trataron con 1.5 equivalentes de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ a -50°C durante 30 minutos. En estas condiciones, los materiales de partida se consumen completamente. Sin embargo, operando de la manera habitual no fue posible aislar ningún producto de reacción, ya que durante el proceso de purificación se producía su descomposición. Por este motivo, decidimos llevar a cabo la oxidación de los complejos de cobalto sin purificación previa. Las mejores condiciones de oxidación encontradas consisten en el tratamiento de los crudos de la reacción de Nicholas con un exceso de yodo en THF, obteniéndose los productos **III.89a** y **III.89b** con rendimientos del 28% y 70%, respectivamente, como únicos productos de reacción (Esquema III.46 y Esquema III.47).



Esquema III.46



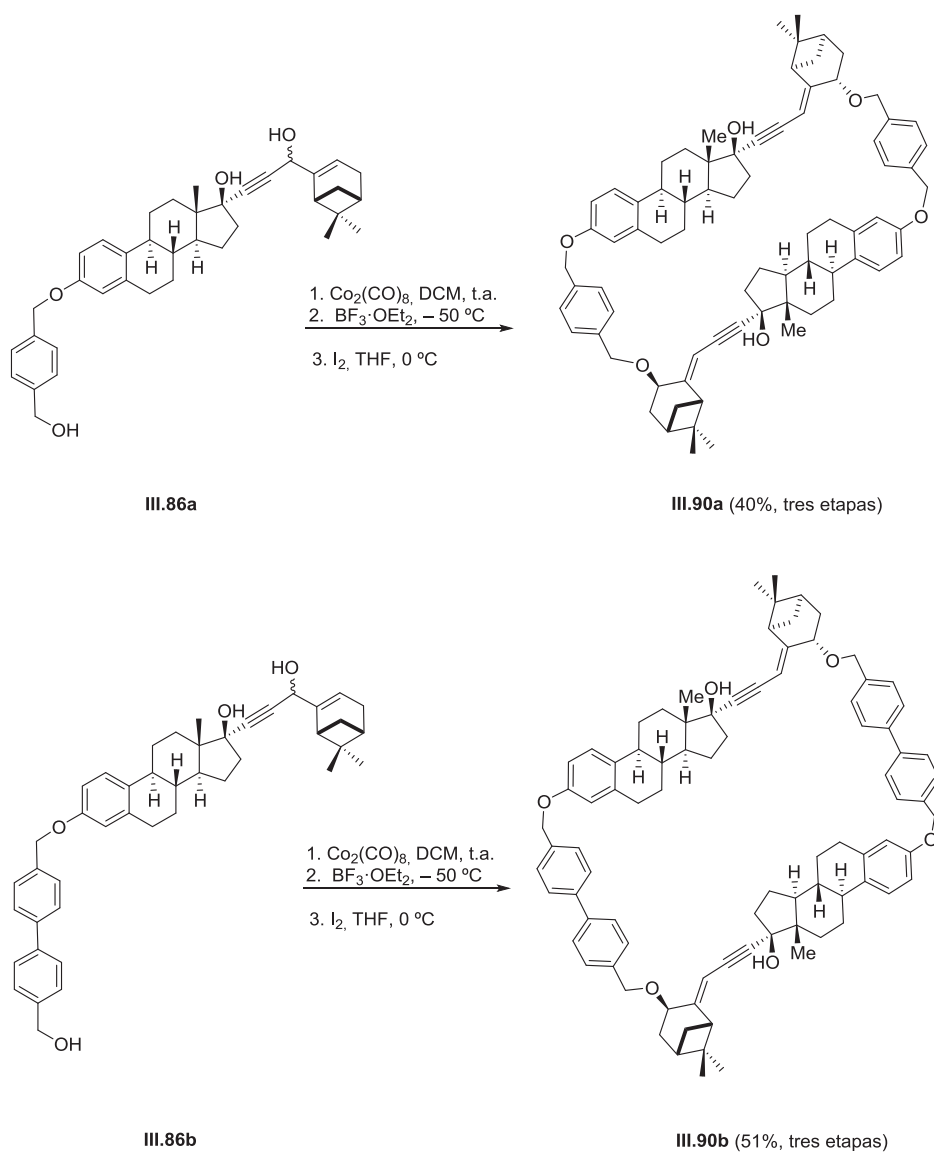
Esquema III.47

Las estructuras de los macrociclos se determinaron mediante el análisis de sus datos espectroscópicos. Los espectros de ^1H - y ^{13}C -RMN de los compuestos **III.89a** y **III.89b** son prácticamente idénticos excepto por las señales correspondientes a los fragmentos aromáticos, y se observa un solo grupo de señales para el fragmento terpénico, la estrona y el espaciador aromático. La naturaleza cíclica de los aductos Nicholas **III.89a** y **III.89b** está de acuerdo con la aparición, en el espectro de ^1H -RMN, de un único sistema de espines AB para los grupos metileno bencílicos. Por lo que se refiere al fragmento terpénico, los desplazamientos de ^1H - y ^{13}C -RMN son análogos a los obtenidos en el caso del aducto Nicholas **III.74** (Esquema III.39), lo que indica que ambas reacciones se producen con la misma regio y estereoquímica. En cuanto a la reactividad del doble carbocatión que se genera en los complejos de cobalto derivados de **III.85a** y **III.85b**, en nuestro grupo de investigación demostramos que a baja temperatura la reacción solo transcurre en el carbocatión alílico, mientras que el terciario necesita grandes excesos de nucleófilo y

temperaturas de reacción más elevadas.¹⁷ Además, el análisis de espectrometría de masas obtenido para los macrociclos **III.89a** y **III.89b** confirma que en ambos casos son compuestos dímeros.⁴³

Por último, los alcoholes propargílicos derivados de (1*R*)-(-)-mirtental **III.86a** y **III.86b**, sometidos a las mismas condiciones de reacción de Nicholas, conducen a los correspondientes macrociclos dímeros **III.90a** y **III.90b** con excelentes rendimientos (Esquema III.48). Las estructuras propuestas están de acuerdo con sus espectros de ¹H-RMN y ¹³C-RMN, y con los análisis de masas.

⁴³ Los datos espectrométricos de masas obtenidos para los macrociclos **III.89a** y **III.89b** mediante la técnica MALDI-TOF, establece que están constituidos por dos fragmentos de producto de partida (**III.85a** y **III.85b**). Por lo tanto, proponemos una estructura dimérica para los macrociclos **III.90a** y **III.90b** en la reacción de Nicholas. Así en el espectro de masas para el macrociclo **III.89a** hay dos señales a m/z 1135.6 y 1119.7, que se atribuye a los iones $[M+K]^+$ y $[M+Na]^+$ y en el espectro de masas del macrociclo **III.89b** hay una señal a m/z 1271.71, que se atribuye al ion $[M+Na]^+$.



Esquema III.48

Por tanto, utilizando esta metodología se han sintetizado de una manera eficaz macrociclos, terpeno-aromático y terpeno-esteroide-aromático de diferentes tamaños.

En este capítulo, hemos demostrado la eficacia de la reacción de Nicholas para la síntesis de macrociclos basados en productos naturales. El éxito de la reacción de Nicholas se debe a la reversibilidad de la reacción. Se han desarrollado dos aproximaciones diferentes, en las que se obtienen macrociclos de diferente tamaño y naturaleza.

III.3 Conclusiones

1. En este capítulo se describe la síntesis de compuestos macrocíclicos homogéneos derivados de terpenos y esteroides, utilizando una reacción de Nicholas reversible en el cierre de anillo.
2. Se han utilizado dos aproximaciones diferentes. La primera de ellas consiste en el empleo de compuestos bifuncionalizados. A partir de diferentes compuestos monoterpénicos se pueden obtener dioles bis-propargílicos, de una manera sencilla y eficaz. Estos dioles reaccionan, en las condiciones de la reacción de Nicholas con dinucleófilos oxigenados dando lugar a los compuestos macrocíclicos.
3. Hemos demostrado que, en las condiciones utilizadas, la reacción de Nicholas es reversible y por tanto el tamaño de los macrociclos obtenidos depende de sus estabilidades relativas que están

directamente relacionadas con las geometría de los bis-alcoholes y de los nucleófilos.

4. En una segunda aproximación, los macrociclos se generan en un proceso de dimerización en el que se produce una doble reacción de Nicholas. En este caso, los monómeros derivados de productos naturales están funcionalizados con un alcohol propargílico y un alcohol bencílico.
5. De esta manera se han sintetizado macrociclos derivados de estrona, (1*R*)-(-)-mirtenal o (*R*)-(-)-carvona y un fragmento aromático. La naturaleza modular de esta aproximación permite, variando los productos naturales y los nucleófilos oxigenados, obtener macrociclos de diferentes tamaños y estructuras.
6. Todos los macrociclos descritos en este apartado son cavidades quirales enantiómericamente puras.

III.4. Parte experimental

III.4.1 Información general y reactivos

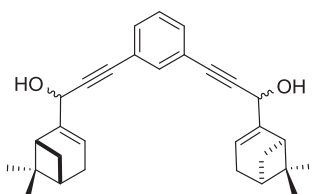
La preparación de los alcoholes propargílicos *orto*, *meta* y *para* **III.62a**, **III.62b** y **III.62c** se llevó a cabo de acuerdo a al procedimiento previamente descrito en la bibliografía.²⁸

III.4.2 Procedimiento general para la preparación de los alcoholes propargílicos **III.66**

A una disolución del bisalquino en THF anhidro, enfriada a – 50 °C y bajo atmósfera de argón, se añade gota a gota una disolución de LiHMDS. La mezcla de reacción se agita durante 30 min. y se adiciona gota a gota (1*R*)-(–)-mirtenal. Se lleva a temperatura ambiente y se agita hasta que el producto de partida se haya consumido (análisis por ccf). A continuación, la mezcla de reacción se hidroliza con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl a 0 °C y se

extrae con AcOEt (2 veces). Los extractos orgánicos se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 y se elimina el disolvente a vacío. El crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice.

Preparación de III.66b

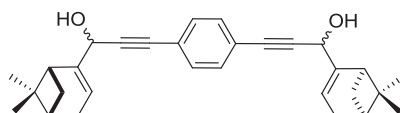


Siguiendo el método general, una disolución de 1,3-dietinilbenceno (515.2 mg, 4.08 mmol en 36 mL de THF) se trata con LiHMDS (10.2 mL, 10.2 mmol, 1.0 M en THF) y (1*R*)-(-)-mirtenal (1.5 mL, 10.2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. El crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt 9:1 a 8:2), obteniéndose 1.6 g (95%) de una mezcla de diastereoisómeros **III.66b** como aceites amarillos.

IR (entre cristales) ν_{max} 3366, 2986, 2918, 2831, 2203, 1595, 1476, 1366, 1029 cm^{-1} ; ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46 (t ancho, $J = 1.5$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{Esp-2}}$), 7.35 (dt, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{Esp-4}}$, $\text{H}_{\text{Esp-6}}$), 7.23 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{Esp-5}}$), 5.74, 5.72 (s ancho, 2H, $\text{H}_{\text{Tp-3}}$), 4.97, 4.94 (s ancho, 2H, $\text{H}_{\text{Tp-10}}$), 2.52-2.37 (m, 4H, $\text{H}_{\text{Tp-1}}$, $\text{H}_{\text{Tp-4B}}$), 2.36-2.22 (m, 4H, $\text{H}_{\text{Tp-6}}$), 2.12 (s ancho, 2H, $\text{H}_{\text{Tp-5}}$), 1.32 (s, 6H, $\text{H}_{\text{Tp-8}}$), 1.27-1.20 (m, 2H, $\text{H}_{\text{Tp-4A}}$), 0.87 (s, 3H, $\text{H}_{\text{Tp-9}}$), 0.87, 0.86 (s, 3H, $\text{H}_{\text{Tp-9}}$); ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 146.4, 146.3 (C, $\text{C}_{\text{Tp-2}}$), 134.7, 134.6 (CH, $\text{C}_{\text{Esp-2}}$), 131.6, 131.5 (2CH, $\text{C}_{\text{Esp-4}}$, $\text{C}_{\text{Esp-6}}$), 128.3 (CH, $\text{C}_{\text{Esp-5}}$), 122.9 (2C, $\text{C}_{\text{Esp-1}}$, $\text{C}_{\text{Esp-3}}$), 120.3, 119.5 (2CH, $\text{C}_{\text{Tp-3}}$), 88.5 (2C \equiv C-Tp), 84.6, 84.4 (2C, C \equiv C-Tp), 65.6, 65.2 (2CH, $\text{C}_{\text{Tp-10}}$), 42.8, 42.5 (2CH, $\text{C}_{\text{Tp-1}}$), 40.7, 40.6 (2CH, $\text{C}_{\text{Tp-5}}$), 38.0 (2C, $\text{C}_{\text{Tp-7}}$), 31.8, 31.6 (2CH₂, $\text{C}_{\text{Tp-4}}$), 31.1 (2CH₂, $\text{C}_{\text{Tp-6}}$), 26.1 (2CH₃, $\text{C}_{\text{Tp-8}}$), 21.2, 21.1 (2CH₃,

C_{Tp}-9); HRMS (ESI): m/z calculado para C₃₀H₃₄O₂: 426.2569; encontrado 426.2559.

Preparación de III.66c



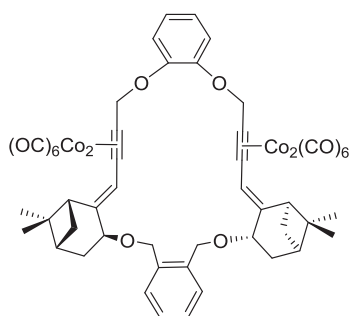
Siguiendo el método general, una disolución de 1,4-dietinilbenceno (500 mg, 3.96 mmol en 35 mL de THF) se trata con LiHMDS (9.9 mL, 9.9 mmol, 1.0 M en THF) y (1*R*)-(-)-mirtenal (1.5 mL, 9.9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt 9:1 a 8:2), obteniéndose 1.6 g (95%) de una mezcla de diastereoisómeros **III.66c** como aceites amarillos.

IR (entre cristales) ν_{\max} 3350, 2985, 2917, 2830, 2200, 1654, 1507, 1365, 1022, 837 cm⁻¹; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33 (s, 4H, H_{Esp}-2, H_{Esp}-3, H_{Esp}-5, H_{Esp}-6), 5.73, 5.70 (s ancho, 2H, H_{Tp}-3), 4.98, 4.95 (s ancho, 2H, H_{Tp}-10), 2.49-2.35 (m, 4H, H_{Tp}-1, H_{Tp}-4_B), 2.35-2.15 (m, 4H, H_{Tp}-6), 2.11 (s ancho, 2H, H_{Tp}-5), 1.31 (s, 6H, H_{Tp}-8), 1.25-1.19 (m, 2H, H_{Tp}-4_A), 0.86 (s, 3H, H_{Tp}-9), 0.86, 0.85 (s, 3H, H_{Tp}-9); ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 146.4, 146.3 (C, C_{Tp}-2), 131.5, 131.4 (4CH, C_{Esp}-2, C_{Esp}-3, C_{Esp}-5, C_{Esp}-6), 122.6 (2C, C_{Esp}-1, C_{Esp}-4), 120.3, 119.4 (2CH, C_{Tp}-3), 89.7 (2C \equiv C-Tp), 85.0, 84.8 (2C, C \equiv C-Tp), 65.6, 65.2 (2CH, C_{Tp}-10), 42.8, 42.5 (2CH, C_{Tp}-1), 40.7, 40.6 (2CH, C_{Tp}-5), 38.0 (2C, C_{Tp}-7), 31.7, 31.6 (2CH₂, C_{Tp}-4), 31.1 (2CH₂, C_{Tp}-6), 26.0 (2CH₃, C_{Tp}-8), 21.2, 21.1 (2CH₃, C_{Tp}-9); HRMS (ESI): m/z calculado para C₃₀H₃₄O₂: 426.2569; encontrado 426.2560.

III.4.3 Procedimiento general para la reacción de Nicholas adicionando nucleófilo al medio

A una disolución del correspondiente alquino en DCM anhidro y bajo atmósfera de argón, se adiciona en una porción $\text{Co}_2(\text{CO})_8$. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente hasta que se observa la desaparición del producto de partida (análisis por c.c.f.), acompañada por la formación de un compuesto marrón oscuro. La disolución resultante del complejo $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ -alquino se enfría a $-20\text{ }^\circ\text{C}$, se le añade una disolución del correspondiente nucleófilo en dioxano anhidro y, gota a gota, $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$. La mezcla de reacción se agita durante una hora, entonces se diluye con una disolución saturada de NaHCO_3 y se agita hasta alcanzar temperatura ambiente. Las fases se separan, y la fase acuosa se extrae con DCM (2 veces). Las fases orgánicas se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice.

Preparación de III.63aa

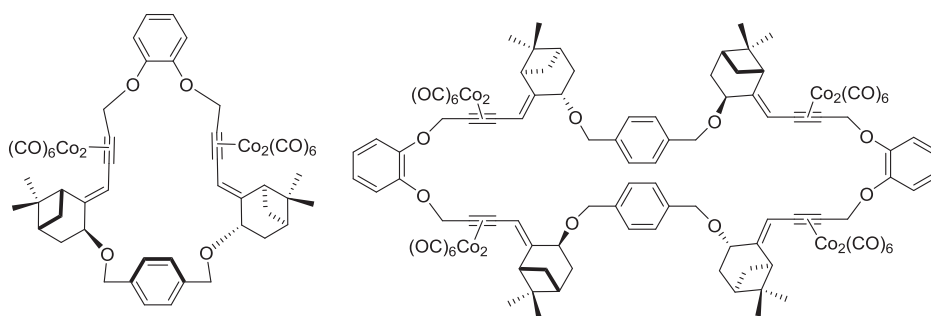


Según el método general, el complejo de cobalto se preparó a partir de **III.62a** (54.8 mg, 0.11 mmol) y $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (96.8 mg, 0.28 mmol) en DCM (2 mL), tras 4 h de agitación a temperatura ambiente. A continuación, se adiciona una disolución del 1,2-benzenodimetanol (15.6 mg, 0.11 mmol) en dioxano (1 mL),

y se añade $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (30.7 μL , 0.25 mmol). Obteniéndose tras cromatografía flash (SiO_2 , hexano/ AcOEt 98:2 a 9:1) **III.63aa** puro como un aceite marrón oscuro (122.6 mg, 93%).

IR (KBr) ν_{max} 3435, 2090, 2052, 2023, 1630, 1367, 1189, 1044 cm^{-1} ; ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.33(dd, $J = 5.5, 3.6$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{Nu}}\text{-3}$, $\text{H}_{\text{Nu}}\text{-6}$), 7.25 (m, 2H, $\text{H}_{\text{Nu}}\text{-4}$, $\text{H}_{\text{Nu}}\text{-5}$), 7.11-7.07 (m, 2H, $\text{H}_{\text{Esp}}\text{-3}$, $\text{H}_{\text{Esp}}\text{-6}$), 7.03-6.99 (m, 2H, $\text{H}_{\text{Esp}}\text{-4}$, $\text{H}_{\text{Esp}}\text{-5}$), 6.53 (s, 2H, $\text{H}_{\text{Tp}}\text{-10}$), 5.38 y 5.20 (sist. AB, $J = 12.9$ Hz, 4H, $\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{C}$), 4.70 y 4.47 (sist. AB, $J = 12.0$ Hz, 4H, $\text{H}_{\text{Nu}}\text{-7}$, $\text{H}_{\text{Nu}}\text{-8}$), 3.98 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{Tp}}\text{-3}$), 3.38 (t ancho, $J = 5.1$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{Tp}}\text{-1}$), 2.42-2.20 (m, 4H, $\text{H}_{\text{Tp}}\text{-4}_\text{B}$, $\text{H}_{\text{Tp}}\text{-6}_\text{B}$), 2.10-1.85 (m, 6H, $\text{H}_{\text{Tp}}\text{-4}_\text{A}$, $\text{H}_{\text{Tp}}\text{-5}$, $\text{H}_{\text{Tp}}\text{-6}_\text{A}$), 1.31 (s, 6H, $\text{H}_{\text{Tp}}\text{-8}$), 0.70 (s, 6H, $\text{H}_{\text{Tp}}\text{-9}$); ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 199.4 (12C, CO), 152.2 (2C, $\text{C}_{\text{Esp}}\text{-1}$, $\text{C}_{\text{Esp}}\text{-2}$), 149.6 (2C, $\text{C}_{\text{Tp}}\text{-2}$), 137.0 (2C, $\text{C}_{\text{Nu}}\text{-1}$, $\text{C}_{\text{Nu}}\text{-2}$), 128.8 (2CH, $\text{C}_{\text{Nu}}\text{-3}$, $\text{C}_{\text{Nu}}\text{-6}$), 127.5 (2CH, $\text{C}_{\text{Nu}}\text{-4}$, $\text{C}_{\text{Nu}}\text{-5}$), 123.0 (2CH, $\text{C}_{\text{Esp}}\text{-4}$, $\text{C}_{\text{Esp}}\text{-5}$), 122.9 (2CH, $\text{C}_{\text{Tp}}\text{-10}$), 117.7 (2CH, $\text{C}_{\text{Esp}}\text{-3}$, $\text{C}_{\text{Esp}}\text{-6}$), 93.3 (2C, $\text{C}\equiv\text{CCH}_2$), 84.0 (2C, $\text{C}\equiv\text{CCH}_2$), 75.7 (2CH, $\text{C}_{\text{Tp}}\text{-3}$), 72.0 (2CH₂, $\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{C}$), 68.6 (2CH₂, $\text{C}_{\text{Nu}}\text{-7}$, $\text{C}_{\text{Nu}}\text{-8}$), 45.4 (2CH, $\text{C}_{\text{Tp}}\text{-1}$), 42.5 (2C, $\text{C}_{\text{Tp}}\text{-7}$), 40.1 (2CH, $\text{C}_{\text{Tp}}\text{-5}$), 33.2 (2CH₂, $\text{C}_{\text{Tp}}\text{-6}$), 26.1 (2CH₂, $\text{C}_{\text{Tp}}\text{-4}$), 25.6 (2CH₃, $\text{C}_{\text{Tp}}\text{-8}$), 21.6 (2CH₃, $\text{C}_{\text{Tp}}\text{-9}$); HRMS (ESI): m/z calculado para $\text{C}_{52}\text{H}_{44}\text{Co}_4\text{O}_{16}$: 1159.9957; encontrado 1159.9972.

Preparación de **III.63ac** y **(III.63ac)²**



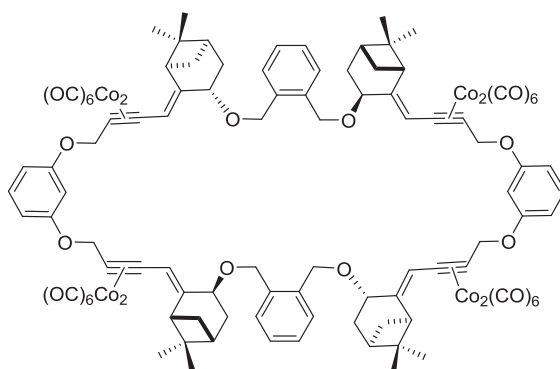
Según el método general, el complejo de cobalto se preparó a partir de **III.62a** (308.7 mg, 0.63 mmol) y $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (452.4 mg, 1.32 mmol) en DCM (10 mL), tras 4 h de agitación a temperatura ambiente. A continuación, se adiciona una disolución del 1,4-bencenodimetanol (87 mg, 0.63 mmol) en dioxano (5 mL), y se añade $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (171.6 μL , 1.39 mmol). Obteniéndose tras cromatografía flash (SiO_2 , hexano/ AcOEt 99:1 a 9:1) 59.1 mg (8%) de **III.63ac** puro y 306.2 mg (42%) de **(III.63ac)²** puro como aceites marrones oscuros.

III.63ac: IR (KBr) ν_{max} 3435, 2091, 2051, 2021, 1628, 1498, 1243, 1049 cm^{-1} ; ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.27 (s, 4H, $\text{H}_{\text{Nu-2}}$, $\text{H}_{\text{Nu-3}}$, $\text{H}_{\text{Nu-5}}$, $\text{H}_{\text{Nu-6}}$), 7.06 (s ancho, 2H, $\text{H}_{\text{Esp-3}}$, $\text{H}_{\text{Esp-6}}$), 7.01 (s ancho, 2H, $\text{H}_{\text{Esp-4}}$, $\text{H}_{\text{Esp-5}}$), 6.18 (s, 2H, $\text{H}_{\text{Tp-10}}$), 5.22 (s, 4H, $\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{C}$), 4.60 y 4.46 (sist. AB, $J = 12.5$ Hz, 4H, $\text{H}_{\text{Nu-7}}$, $\text{H}_{\text{Nu-8}}$), 3.99 (s ancho, 2H, $\text{H}_{\text{Tp-3}}$), 3.27 (s ancho, 2H, $\text{H}_{\text{Tp-1}}$), 2.30 (m, 4H, $\text{H}_{\text{Tp-4B}}$, $\text{H}_{\text{Tp-6B}}$), 2.04 (m, 4H, $\text{H}_{\text{Tp-4A}}$, $\text{H}_{\text{Tp-5}}$), 1.85 (d ancho, $J = 9.9$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{Tp-6A}}$), 1.30 (s, 6H, $\text{H}_{\text{Tp-8}}$), 0.70 (s, 6H, $\text{H}_{\text{Tp-9}}$); ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 199.4 (12C, CO), 152.8 (2C, $\text{C}_{\text{Esp-1}}$, $\text{C}_{\text{Esp-2}}$), 149.2 (2C, $\text{C}_{\text{Tp-2}}$), 138.2 (2C, $\text{C}_{\text{Nu-1}}$, $\text{C}_{\text{Nu-4}}$), 127.9 (4CH, $\text{C}_{\text{Nu-2}}$, $\text{C}_{\text{Nu-3}}$, $\text{C}_{\text{Nu-5}}$, $\text{C}_{\text{Nu-6}}$), 123.1 (2CH, $\text{C}_{\text{Esp-4}}$, $\text{C}_{\text{Esp-5}}$), 122.2 (2CH, $\text{C}_{\text{Tp-10}}$), 116.4 (2CH, $\text{C}_{\text{Esp-3}}$, $\text{C}_{\text{Esp-6}}$), 93.9 (2C, $\text{C}\equiv\text{CCH}_2$), 84.4 (2C, $\text{C}\equiv\text{CCH}_2$), 74.7 (2CH, $\text{C}_{\text{Tp-3}}$), 70.9 (2CH₂, $\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{C}$), 69.7 (2CH₂, $\text{C}_{\text{Nu-7}}$, $\text{C}_{\text{Nu-8}}$), 45.3 (2CH, $\text{C}_{\text{Tp-1}}$), 42.1 (2C, $\text{C}_{\text{Tp-7}}$), 40.2 (2CH, $\text{C}_{\text{Tp-5}}$), 33.0 (2CH₂, $\text{C}_{\text{Tp-6}}$), 26.3 (2CH₂, $\text{C}_{\text{Tp-4}}$), 25.6 (2CH₃, $\text{C}_{\text{Tp-8}}$), 21.6 (2CH₃, $\text{C}_{\text{Tp-9}}$); HRMS (ESI): m/z calculado para $\text{C}_{52}\text{H}_{44}\text{Co}_4\text{O}_{16}$: 1159.9957; encontrado 1159.996.

(III.63ac)²: IR (entre cristales) ν_{max} 3393, 2091, 2051, 2020, 1650, 1498, 1243, 1075 cm^{-1} ; ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.30 (s, 8H, $\text{H}_{\text{Nu-2}}$, $\text{H}_{\text{Nu-3}}$, $\text{H}_{\text{Nu-5}}$, $\text{H}_{\text{Nu-6}}$), 7.03 (m, 4H, $\text{H}_{\text{Esp-3}}$, $\text{H}_{\text{Esp-6}}$), 6.96 (m, 4H, $\text{H}_{\text{Esp-4}}$, $\text{H}_{\text{Esp-5}}$), 6.39 (s ancho, 4H, $\text{H}_{\text{Tp-10}}$), 5.31 (s ancho, 8H, $\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{C}$), 4.59 y 4.41 (sist. AB, $J = 11.4$ Hz, 4H, $\text{H}_{\text{Nu-7}}$, $\text{H}_{\text{Nu-8}}$), 4.03 (d, $J = 7.1$ Hz, 4H, $\text{H}_{\text{Tp-3}}$), 3.08 (t, $J = 5.9$ Hz, 4H, $\text{H}_{\text{Tp-1}}$), 2.40-2.20 (m, 8H, $\text{H}_{\text{Tp-4B}}$, $\text{H}_{\text{Tp-6B}}$), 2.1-1.90 (m, 12H, $\text{H}_{\text{Tp-4A}}$, $\text{H}_{\text{Tp-5}}$, $\text{H}_{\text{Tp-6A}}$), 1.32 (s, 12H, $\text{H}_{\text{Tp-8}}$), 0.70 (s, 12H, $\text{H}_{\text{Tp-9}}$); ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 199.4 (24C, CO), 149.1 (4C, $\text{C}_{\text{Esp-1}}$, $\text{C}_{\text{Esp-2}}$), 148.1 (4C, $\text{C}_{\text{Tp-2}}$), 137.9 (4C, $\text{C}_{\text{Nu-1}}$, $\text{C}_{\text{Nu-4}}$), 127.8 (8CH,

C_{Nu-2} , C_{Nu-3} , C_{Nu-5} , C_{Nu-6} , 124.6 (4CH, C_{Esp-4} , C_{Esp-5}), 122.2 (4CH, C_{Tp-10}), 116.1 (4CH, C_{Esp-3} , C_{Esp-6}), 92.2 (4C, $C\equiv CCH_2$), 84.1 (4C, $C\equiv CCH_2$), 74.9 (4CH, C_{Tp-3}), 70.8 (4CH₂, $OCH_2C\equiv C$), 69.2 (4CH₂, C_{Nu-7} , C_{Nu-8}), 46.2 (4CH, C_{Tp-1}), 42.9 (4C, C_{Tp-7}), 40.1 (4CH, C_{Tp-5}), 33.2 (4CH₂, C_{Tp-6}), 25.8 (4CH₃, C_{Tp-8}), 25.7 (4CH₂, C_{Tp-4}), 21.7 (4CH₃, C_{Tp-9}); HRMS (ESI): m/z calculado $C_{104}H_{88}Co_8O_{32}$: 2319.9915; encontrado 2319.9916.

Preparación de (III.63ba)²

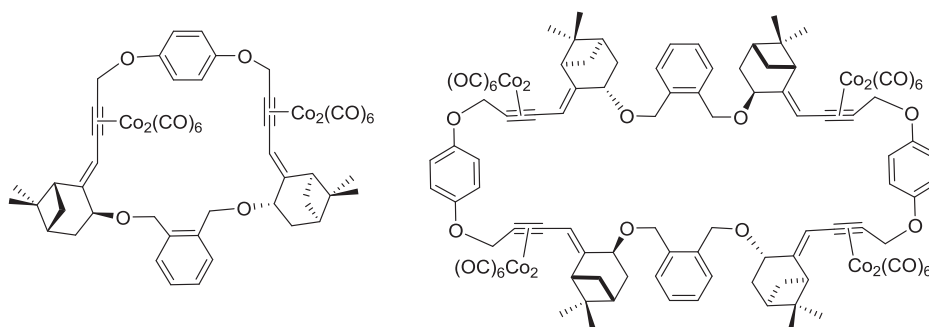


Según el método general, el complejo de cobalto se preparó a partir de **III.62b** (314.1 mg, 0.64 mmol) y $Co_2(CO)_8$ (459.6 mg, 1.34 mmol) en DCM (10 mL), tras 4 h de agitación a temperatura ambiente. A continuación, se adiciona una disolución del 1,2-bencenodimetanol (88.4 mg, 0.64 mmol) en dioxano (5 mL), y se añade $BF_3 \cdot OEt_2$ (174 μ L, 1.41 mmol). Obteniéndose tras cromatografía flash (SiO_2 , hexano/ $AcOEt$ 9:1 a 7:3) 513.8 mg (69%) de **(III.63ba)²** puro como un aceite marrón oscuro.

IR (entre cristales) ν_{max} 3436, 2931, 2091, 2052, 2019, 1592, 1489, 1144, 1041, 516 cm^{-1} ; 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 (m, 4H, H_{Nu-3} , H_{Nu-6}), 7.27 (m, 6H, H_{Nu-4} , H_{Nu-5} , H_{Esp-5}), 6.63 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 4H, H_{Esp-4} , H_{Esp-6}), 6.59 (s ancho, 2H, H_{Esp-2}), 6.42 (s ancho, 4H, H_{Tp-10}), 5.20 y 5.15 (sist. AB, J = 12.3 Hz, 8H, $OCH_2C\equiv C$), 4.68 y 4.60 (sist. AB, J = 11.8 Hz, 8H, H_{Nu-7} , H_{Nu-8}), 4.07 (d, J =

7.0 Hz, 4H, H_{Tp-3}), 3.00 (t, $J = 5.3$ Hz, 4H, H_{Tp-1}), 2.45-2.20 (m, 8H, H_{Tp-4B} , H_{Tp-6B}), 2.15-1.90 (m, 12H, H_{Tp-4A} , H_{Tp-5} , H_{Tp-6A}), 1.35 (s, 12H, H_{Tp-8}), 0.71 (s, 12H, H_{Tp-9}); ^{13}C -RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ 199.4 (24C, CO), 159.7 (4C, C_{Esp-1} , C_{Esp-3}), 147.4 (4C, C_{Tp-2}), 136.9 (4C, C_{Nu-1} , C_{Nu-2}), 130.2 (2CH, C_{Esp-5}), 129.0 (4CH, C_{Nu-3} , C_{Nu-6}), 127.7 (4CH, C_{Nu-4} , C_{Nu-5}), 124.8 (4CH, C_{Tp-10}), 107.2 (4CH, C_{Esp-4} , C_{Esp-6}), 101.4 (2CH, C_{Esp-2}), 91.0 (4C, $C\equiv CCH_2$), 83.7 (4C, $C\equiv CCH_2$), 75.3 (4CH, C_{Tp-3}), 69.0 (4CH₂, $OCH_2C\equiv C$), 67.8 (4CH₂, C_{Nu-7} , C_{Nu-8}), 46.6 (4CH, C_{Tp-1}), 42.9 (4C, C_{Tp-7}), 40.0 (4CH, C_{Tp-5}), 33.1 (4CH₂, C_{Tp-6}), 26.0 (4CH₃, C_{Tp-8}), 25.8 (4CH₂, C_{Tp-4}), 21.8 (4CH₃, C_{Tp-9}): HRMS (ESI): m/z calculado para $C_{104}H_{88}Co_8O_{32}$: 2319.9915; encontrado 2319.9876.

Preparación de III.63ca y (III.63ca)²

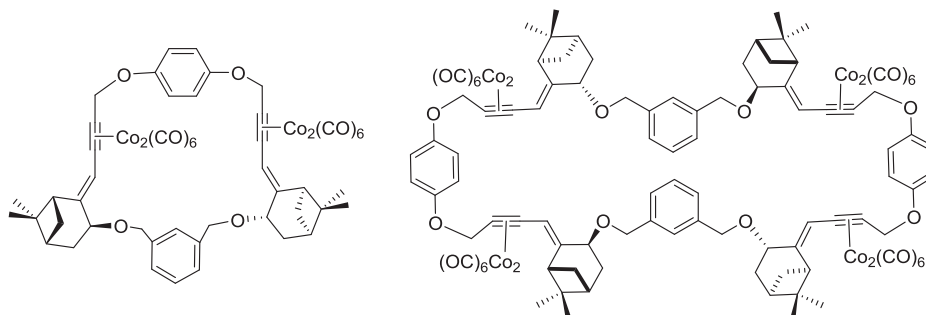


Según el método general, el complejo de cobalto se preparó a partir de **III.62c** (303 mg, 0.62 mmol) y $Co_2(CO)_8$ (445.2 mg, 1.3 mmol) en DCM (10 mL), tras 4 h de agitación a temperatura ambiente. A continuación, se adiciona una disolución del 1,2-bencenodimetanol (87 mg, 0.63 mmol) en dioxano (5 mL), y se añade $BF_3 \cdot OEt_2$ (168.3 μ L, 1.4 mmol). Obteniéndose tras cromatografía flash (SiO_2 , hexano/ $AcOEt$ 98:2 a 7:3) 37.6 mg (5%) de **III.63ca** puro y 594.3 mg (83%) de **(III.63ca)²** puro como aceites marrones oscuros.

III.63ca: IR (KBr) ν_{\max} 3435, 2931, 2090, 2052, 2022, 1624, 1504, 1199, 1043 cm^{-1} ; ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40 (m, 2H, $\text{H}_{\text{Nu}}\text{-3}$, $\text{H}_{\text{Nu}}\text{-6}$), 7.28 (m, 2H, $\text{H}_{\text{Nu}}\text{-4}$, $\text{H}_{\text{Nu}}\text{-5}$), 6.91 (s, 4H, $\text{H}_{\text{Esp}}\text{-2}$, $\text{H}_{\text{Esp}}\text{-3}$, $\text{H}_{\text{Esp}}\text{-5}$, $\text{H}_{\text{Esp}}\text{-6}$), 6.47 (s, 2H, $\text{H}_{\text{Tp}}\text{-10}$), 5.12 (s ancho, 2H, $\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{C}$), 4.70 y 4.52 (sist. AB, $J = 12.0$ Hz, 4H, $\text{H}_{\text{Nu}}\text{-7}$, $\text{H}_{\text{Nu}}\text{-8}$), 4.03 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{Tp}}\text{-3}$), 3.15 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{Tp}}\text{-1}$), 2.40-2.22 (m, 4H, $\text{H}_{\text{Tp}}\text{-4}_\text{B}$, $\text{H}_{\text{Tp}}\text{-6}_\text{B}$), 2.12-1.90 (m, 6H, $\text{H}_{\text{Tp}}\text{-4}_\text{A}$, $\text{H}_{\text{Tp}}\text{-5}$, $\text{H}_{\text{Tp}}\text{-6}_\text{A}$), 1.34 (s, 6H, $\text{H}_{\text{Tp}}\text{-8}$), 0.72 (s, 6H, $\text{H}_{\text{Tp}}\text{-9}$); ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 199.3 (12C, CO), 153.3 (2C, $\text{C}_{\text{Tp}}\text{-2}^*$), 153.2 (2C, $\text{C}_{\text{Esp}}\text{-1}$, $\text{C}_{\text{Esp}}\text{-4}$), 136.8 (2C, $\text{C}_{\text{Nu}}\text{-1}$, $\text{C}_{\text{Nu}}\text{-2}$), 128.4 (2CH, $\text{C}_{\text{Nu}}\text{-4}$, $\text{C}_{\text{Nu}}\text{-5}$), 127.4 (2CH, $\text{C}_{\text{Nu}}\text{-3}$, $\text{C}_{\text{Nu}}\text{-6}$), 122.7 (2CH, $\text{C}_{\text{Tp}}\text{-10}$), 117.1 (4CH, $\text{C}_{\text{Esp}}\text{-3}$, $\text{C}_{\text{Esp}}\text{-4}$, $\text{C}_{\text{Esp}}\text{-5}$, $\text{C}_{\text{Esp}}\text{-6}$), 93.9 (2C, $\text{C}\equiv\text{CCH}_2$), 84.8 (2C, $\text{C}\equiv\text{CCH}_2$), 74.8 (2CH, $\text{C}_{\text{Tp}}\text{-3}$), 70.7 (2CH₂, $\text{C}_{\text{Nu}}\text{-7}$, $\text{C}_{\text{Nu}}\text{-8}$), 67.1 (2CH₂, $\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{C}$), 44.9 (2CH, $\text{C}_{\text{Tp}}\text{-1}$), 42.3 (2C, $\text{C}_{\text{Tp}}\text{-7}$), 40.2 (2CH, $\text{C}_{\text{Tp}}\text{-5}$), 33.0 (2CH₂, $\text{C}_{\text{Tp}}\text{-6}$), 26.1 (2CH₂, $\text{C}_{\text{Tp}}\text{-4}$), 25.5 (2CH₃, $\text{C}_{\text{Tp}}\text{-8}$), 21.6 (2CH₃, $\text{C}_{\text{Tp}}\text{-9}$); HRMS (ESI): m/z calculado para $\text{C}_{52}\text{H}_{44}\text{O}_{16}\text{Co}_4$: 1159.9957; encontrado 1159.9948.

(III.63ca)²: IR (KBr) ν_{\max} 3435, 2091, 2052, 2021, 1629, 1504, 1367, 1203, 1039 cm^{-1} ; ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (m, 4H, $\text{H}_{\text{Nu}}\text{-3}$, $\text{H}_{\text{Nu}}\text{-6}$), 7.29 (m, 4H, $\text{H}_{\text{Nu}}\text{-4}$, $\text{H}_{\text{Nu}}\text{-5}$), 6.98 (s, 8H, $\text{H}_{\text{Esp}}\text{-2}$, $\text{H}_{\text{Esp}}\text{-3}$, $\text{H}_{\text{Esp}}\text{-5}$, $\text{H}_{\text{Esp}}\text{-6}$), 6.00 (s, 4H, $\text{H}_{\text{Tp}}\text{-10}$), 5.42 y 5.37 (sist. AB, $J = 13.3$ Hz, 8H, $\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{C}$), 4.48 y 4.41 (sist. AB, $J = 12.5$ Hz, 8H, $\text{H}_{\text{Nu}}\text{-7}$, $\text{H}_{\text{Nu}}\text{-8}$), 3.75 (d, $J = 7.4$ Hz, 4H, $\text{H}_{\text{Tp}}\text{-3}$), 3.34 (t, $J = 5.3$ Hz, 4H, $\text{H}_{\text{Tp}}\text{-1}$), 2.40-2.10 (m, 8H, $\text{H}_{\text{Tp}}\text{-4}_\text{B}$, $\text{H}_{\text{Tp}}\text{-6}_\text{B}$), 2.10-1.85 (m, 8H, $\text{H}_{\text{Tp}}\text{-4}_\text{A}$, $\text{H}_{\text{Tp}}\text{-5}$), 1.80 (d, $J = 9.8$ Hz, 4H, $\text{H}_{\text{Tp}}\text{-6}_\text{A}$), 1.35 (s, 12H, $\text{H}_{\text{Tp}}\text{-8}$), 0.71 (s, 12H, $\text{H}_{\text{Tp}}\text{-9}$); ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 199.4 (24C, CO), 153.1 (4C, $\text{C}_{\text{Esp}}\text{-1}$, $\text{C}_{\text{Esp}}\text{-4}$), 149.1 (4C, $\text{C}_{\text{Tp}}\text{-2}$), 136.9 (4C, $\text{C}_{\text{Nu}}\text{-1}$, $\text{C}_{\text{Nu}}\text{-2}$), 128.9 (4CH, $\text{C}_{\text{Nu}}\text{-3}$, $\text{C}_{\text{Nu}}\text{-6}$), 127.6 (4CH, $\text{C}_{\text{Nu}}\text{-4}$, $\text{C}_{\text{Nu}}\text{-5}$), 124.1 (4CH, $\text{C}_{\text{Tp}}\text{-10}$), 115.34 (8CH, $\text{C}_{\text{Esp}}\text{-3}$, $\text{C}_{\text{Esp}}\text{-4}$, $\text{C}_{\text{Esp}}\text{-5}$, $\text{C}_{\text{Esp}}\text{-6}$), 92.3 (4C, $\text{C}\equiv\text{CCH}_2$), 83.3 (4C, $\text{C}\equiv\text{CCH}_2$), 75.3 (4CH, $\text{C}_{\text{Tp}}\text{-3}$), 69.4 (4CH₂, $\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{C}$), 67.9 (4CH₂, $\text{C}_{\text{Nu}}\text{-7}$, $\text{C}_{\text{Nu}}\text{-8}$), 46.0 (4CH, $\text{C}_{\text{Tp}}\text{-1}$), 42.8 (4C, $\text{C}_{\text{Tp}}\text{-7}$), 40.1 (4CH, $\text{C}_{\text{Tp}}\text{-5}$), 33.2 (4CH₂, $\text{C}_{\text{Tp}}\text{-6}$), 25.9 (4CH₃, $\text{C}_{\text{Tp}}\text{-8}$), 21.7 (4CH₃, $\text{C}_{\text{Tp}}\text{-9}$), 21.6 (4CH₂, $\text{C}_{\text{Tp}}\text{-4}$); HRMS (ESI): m/z calculado para $\text{C}_{104}\text{H}_{88}\text{Co}_8\text{O}_{32}$: 2319.9915; encontrado 2319.9928.

Preparación de **III.63cb** y **(III.63cb)²**



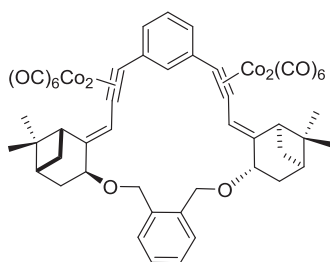
Según el método general, el complejo de cobalto se preparó a partir de **III.62c** (300 mg, 0.62 mmol) y $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (445.2 mg, 1.3 mmol) en DCM (10 mL), tras 4 h de agitación a temperatura ambiente. A continuación, se adiciona una disolución del 1,3-benzenodimetanol (87 mg, 0.63 mmol) en dioxano (5 mL), y se añade $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (168.3 μL , 1.4 mmol). Obteniéndose tras cromatografía flash (SiO_2 , hexano/ AcOEt 99:1 a 9:1) 28.4 mg (4%) de **III.63cb** puro y 391.4 mg (54%) de **(III.63cb)²** puro como aceites marrones oscuros.

III.63cb: IR (KBr) ν_{max} 3434, 2930, 2090, 2052, 2022, 1504, 1200, 1055 cm^{-1} ; ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.15 (m, 4H, $\text{H}_{\text{Nu-2}}$, $\text{H}_{\text{Nu-4}}$, $\text{H}_{\text{Nu-5}}$, $\text{H}_{\text{Nu-6}}$), 6.87 (s, 4H, $\text{H}_{\text{Esp-2}}$, $\text{H}_{\text{Esp-3}}$, $\text{H}_{\text{Esp-5}}$, $\text{H}_{\text{Esp-6}}$), 6.31 (s, 2H, $\text{H}_{\text{Tp-10}}$), 5.32 y 5.29 (sist. AB, $J = 13.4$ Hz, 4H, $\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{C}$), 4.47 y 4.27 (sist. AB, $J = 11.9$ Hz, 4H, $\text{H}_{\text{Nu-7}}$, $\text{H}_{\text{Nu-8}}$), 3.94 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{Tp-3}}$), 3.32 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{Tp-1}}$), 2.42-2.20 (m, 4H, $\text{H}_{\text{Tp-4B}}$, $\text{H}_{\text{Tp-6B}}$), 2.08-1.94 (m, 4H, $\text{H}_{\text{Tp-4A}}$, $\text{H}_{\text{Tp-5}}$), 1.86 (d, $J = 9.8$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{Tp-6A}}$), 1.35 (s, 6H, $\text{H}_{\text{Tp-8}}$), 0.71 (s, 6H, $\text{H}_{\text{Tp-9}}$); ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 199.5 (12C, CO), 153.1 (4C, $\text{C}_{\text{Tp-2}}$, $\text{C}_{\text{Esp-1}}$, $\text{C}_{\text{Esp-4}}$), 152.6 (2C, $\text{C}_{\text{Tp-2}}$), 138.9 (2C, $\text{C}_{\text{Nu-1}}$, $\text{C}_{\text{Nu-3}}$), 128.4 (CH, $\text{C}_{\text{Nu-5*}}$), 127.3 (CH, $\text{C}_{\text{Nu-2*}}$), 126.8 (2CH, $\text{C}_{\text{Nu-4}}$, $\text{C}_{\text{Nu-6}}$), 123.2 (2CH, $\text{C}_{\text{Tp-10}}$), 116.3 (4CH, $\text{C}_{\text{Esp-3}}$, $\text{C}_{\text{Esp-4}}$, $\text{C}_{\text{Esp-5}}$, $\text{C}_{\text{Esp-6}}$), 93.7 (2C, $\text{C}\equiv\text{CCH}_2$), 84.3 (2C, $\text{C}\equiv\text{CCH}_2$), 75.4 (2CH, $\text{C}_{\text{Tp-3}}$), 70.2 (2CH₂, $\text{C}_{\text{Nu-7}}$, $\text{C}_{\text{Nu-8}}$), 69.8 (2CH₂, $\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{C}$), 45.2 (2CH, $\text{C}_{\text{Tp-1}}$), 42.5 (2C, $\text{C}_{\text{Tp-7}}$), 40.2 (2CH, $\text{C}_{\text{Tp-5}}$), 33.2 (2CH₂, $\text{C}_{\text{Tp-6}}$), 25.9 (2CH₂, $\text{C}_{\text{Tp-4}}$),

25.5 (2CH₃, C_{Tp}-8), 21.5 (2CH₃, C_{Tp}-9); HRMS (ESI): m/z calculado para C₅₂H₄₄O₁₆Co₄: 1159.9957; encontrado 1159.9958.

(III.63cb)²: IR (KBr) ν_{\max} 3435, 2931, 2091, 2051, 2021, 1505, 1225, 1203, 1038 cm⁻¹; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.23 (m, 8H, H_{Nu}-2, H_{Nu}-4, H_{Nu}-5, H_{Nu}-6), 6.93 (s, 8H, H_{Esp}-2, H_{Esp}-3, H_{Esp}-5, H_{Esp}-6), 6.42 (s, 4H, H_{Tp}-10), 5.14 (s, 4H, OCH₂C \equiv C), 4.62 y 4.41 (sist. AB, J = 12.0 Hz, 8H, H_{Nu}-7, H_{Nu}-8), 4.06 (d, J = 7.0 Hz, 4H, H_{Tp}-3), 3.09 (t, J = 5.3 Hz, 4H, H_{Tp}-1), 2.40-2.22 (m, 8H, H_{Tp}-4_B, H_{Tp}-6_B), 2.11-1.92 (m, 12H, H_{Tp}-4_A, H_{Tp}-5, H_{Tp}-6_A), 1.33 (s, 12H, H_{Tp}-8), 0.71 (s, 12H, H_{Tp}-9); ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 199.4 (24C, CO), 153.0 (4C, C_{Esp}-1, C_{Esp}-4), 148.1 (4C, C_{Tp}-2), 138.9 (4C, C_{Nu}-1, C_{Nu}-3), 128.5 (4CH, C_{Nu}-5*), 127.1 (4CH, C_{Nu}-2*), 126.9 (4CH, C_{Nu}-4, C_{Nu}-6), 124.5 (4CH, C_{Tp}-10), 115.4 (8CH, C_{Esp}-3, C_{Esp}-4, C_{Esp}-5, C_{Esp}-6), 91.9 (4C, C \equiv CCH₂), 83.4 (4C, C \equiv CCH₂), 75.3 (4CH, C_{Tp}-3), 69.5 (4CH₂, OCH₂C \equiv C), 69.3 (4CH₂, C_{Nu}-7, C_{Nu}-8), 46.2 (4CH, C_{Tp}-1), 43.0 (4C, C_{Tp}-7), 40.0 (4CH, C_{Tp}-5), 33.2 (4CH₂, C_{Tp}-6), 25.9 (4CH₃, C_{Tp}-8), 25.7 (4CH₂, C_{Tp}-4), 21.7 (4CH₃, C_{Tp}-9); HRMS (ESI): m/z calculado para C₁₀₄H₈₈Co₈O₃₂: 2319.9915; encontrado 2319.9909.

Preparación de III.68ba

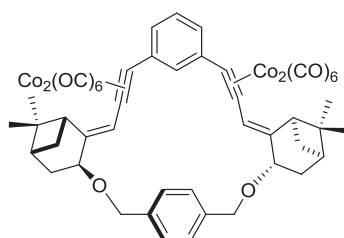


Según el método general, el complejo de cobalto se preparó a partir de **III.66b** (202.6 mg, 0.47 mmol) y Co₂(CO)₈ (338.5 mg, 0.99 mmol) en DCM (4 mL), tras 4 h de agitación a temperatura ambiente. A continuación, se adiciona una disolución del 1,2-bencenodimetanol (65.6 mg, 0.47 mmol) en

dioxano (2 mL), y se añade $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (127.6 μL , 1.03 mmol). Obteniéndose tras cromatografía flash (SiO_2 , hexano/ AcOEt 9:1) 244.6 mg (47%) de **III.68ba** puro como un aceite marrón oscuro.

IR (KBr) ν_{max} 3435, 2932, 2087, 2051, 2020, 1626, 1063, 516 cm^{-1} ; ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.66 (s ancho, 1H, $\text{H}_{\text{Esp-2}}$), 7.60-7.40 (m, 5H, $\text{H}_{\text{Esp-4}}$, $\text{H}_{\text{Esp-5}}$, $\text{H}_{\text{Esp-6}}$, $\text{H}_{\text{Nu-3}}$, $\text{H}_{\text{Nu-6}}$), 7.30-7.28 (m, 2H, $\text{H}_{\text{Nu-4}}$, $\text{H}_{\text{Nu-5}}$), 6.82 (s, 2H, $\text{H}_{\text{Tp-10}}$), 4.65 y 4.41 (sist. AB, $J = 12.4$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{Nu-7}}$, $\text{H}_{\text{Nu-8}}$), 4.00 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{Tp-3}}$), 3.45 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{Tp-1}}$), 2.45-2.27 (m, 4H, $\text{H}_{\text{Tp-4B}}$, $\text{H}_{\text{Tp-6B}}$), 2.17 (dd, $J = 14.6$, 4.6 Hz, 2H, $\text{H}_{\text{Tp-6A}}$), 2.09 (d, $J = 9.8$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{Tp-4A}}$), 2.04 (m, 2H, $\text{H}_{\text{Tp-5}}$), 1.41 (s, 6H, $\text{H}_{\text{Tp-8}}$), 0.76 (s, 6H, $\text{H}_{\text{Tp-9}}$); ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 199.6, 199.2 (12C, CO), 154.4 (C, $\text{C}_{\text{Tp-2}}$), 139.4 (2C, $\text{C}_{\text{Esp-1}}$, $\text{C}_{\text{Esp-3}}$), 135.9 (2C, $\text{C}_{\text{Nu-1}}$, $\text{C}_{\text{Nu-2}}$), 130.5 (CH, $\text{C}_{\text{Esp-5}}$), 130.0 (2CH, $\text{C}_{\text{Esp-4}}$, $\text{C}_{\text{Esp-6}}$), 127.0 (2CH, $\text{C}_{\text{Nu-4}}$, $\text{C}_{\text{Nu-5}}$), 126.4 (2CH, $\text{C}_{\text{Nu-3}}$, $\text{C}_{\text{Nu-6}}$), 123.6 (CH, $\text{C}_{\text{Esp-2}}$), 122.6 (2CH, $\text{C}_{\text{Tp-10}}$), 94.0 (2C, $\text{C}\equiv\text{C-Tp}$), 83.8 (2C $\equiv\text{C-Tp}$), 76.9 (2CH, $\text{C}_{\text{Tp-3}}$), 66.2 (2CH₂, $\text{C}_{\text{Nu-7}}$, $\text{C}_{\text{Nu-8}}$), 45.1 (2CH, $\text{C}_{\text{Tp-1}}$), 43.2 (2C, $\text{C}_{\text{Tp-7}}$), 40.3 (2CH, $\text{C}_{\text{Tp-5}}$), 33.3 (2CH₂, $\text{C}_{\text{Tp-6}}$), 25.7 (2CH₃, $\text{C}_{\text{Tp-8}}$), 25.3 (2CH₂, $\text{C}_{\text{Tp-4}}$), 21.5 (2CH₃, $\text{C}_{\text{Tp-9}}$); HRMS (ESI): m/z calculado para $\text{C}_{50}\text{H}_{40}\text{Co}_4\text{O}_{14}$: 1099.9746; encontrado 1099.9739.

Preparación de **III.68bc**

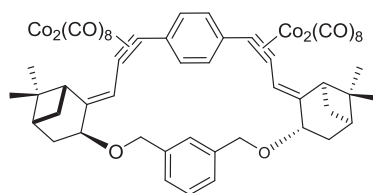


Según el método general, el complejo de cobalto se preparó a partir de **III.66b** (214.8 mg, 0.50 mmol) y $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (362.4 mg, 1.06 mmol) en DCM (4 mL), tras 4 h de agitación a temperatura ambiente. A continuación, se

adiciona una disolución del 1,4-bencenodimetanol (69.1 mg, 0.50 mmol) en dioxano (2 mL), y se añade $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (135.8 μL , 1.1 mmol). Obteniéndose tras cromatografía flash (SiO_2 , hexano/ AcOEt 9:1 a 8:2) 160 mg (29%) de **III.68bc** puro como un aceite marrón oscuro.

IR (KBr) ν_{max} 3436, 2930, 2089, 2051, 2019, 1592, 1056, 515 cm^{-1} ; ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.62 (s ancho, 1H, $\text{H}_{\text{Esp-2}}$), 7.38-7.29 (m, 7H, $\text{H}_{\text{Esp-4}}$, $\text{H}_{\text{Esp-5}}$, $\text{H}_{\text{Esp-6}}$, $\text{H}_{\text{Nu-2}}$, $\text{H}_{\text{Nu-3}}$, $\text{H}_{\text{Nu-5}}$, $\text{H}_{\text{Nu-6}}$), 6.64 (s, 2H, $\text{H}_{\text{Tp-10}}$), 4.65 y 4.47 (sist. AB, $J = 12.0$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{Nu-7}}$, $\text{H}_{\text{Nu-8}}$), 4.10 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{Tp-3}}$), 3.01 (s ancho, 2H, $\text{H}_{\text{Tp-1}}$), 2.40-2.20 (m, 4H, $\text{H}_{\text{Tp-4B}}$, $\text{H}_{\text{Tp-6B}}$), 2.10- 1.91 (m, 4H, $\text{H}_{\text{Tp-5}}$, $\text{H}_{\text{Tp-6A}}$), 1.87 (d, $J = 10.3$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{Tp-4A}}$), 1.12 (s, 6H, $\text{H}_{\text{Tp-8}}$), 0.71 (s, 6H, $\text{H}_{\text{Tp-9}}$); ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 199.4, 199.3 (12C, CO), 149.9 (2C, $\text{C}_{\text{Tp-2}}$), 140.0 (2C, $\text{C}_{\text{Nu-1}}$, $\text{C}_{\text{Nu-4}}$), 138.0 (2C, $\text{C}_{\text{Esp-1}}$, $\text{C}_{\text{Esp-3}}$), 131.3 (CH, $\text{C}_{\text{Esp-5}}$), 128.7 (2CH, $\text{C}_{\text{Esp-4}}$, $\text{C}_{\text{Esp-6}}$), 127.9, 127.8, 127.6 (2CH, $\text{C}_{\text{Nu-3}}$, $\text{C}_{\text{Nu-6}}$), 127.1 (2CH, $\text{C}_{\text{Tp-10}}$), 124.3 (CH, $\text{C}_{\text{Esp-2}}$), 92.9 (2C, $\text{C}\equiv\text{C-Tp}$), 86.5 (2C $\equiv\text{C-Tp}$), 74.9 (2CH, $\text{C}_{\text{Tp-3}}$), 69.4 (2CH₂, $\text{C}_{\text{Nu-7}}$, $\text{C}_{\text{Nu-8}}$), 46.3 (2CH, $\text{C}_{\text{Tp-1}}$), 42.4 (2C, $\text{C}_{\text{Tp-7}}$), 40.1 (2CH, $\text{C}_{\text{Tp-5}}$), 33.2 (2CH₂, $\text{C}_{\text{Tp-6}}$), 26.0 (2CH₂, $\text{C}_{\text{Tp-4}}$), 25.4 (2CH₃, $\text{C}_{\text{Tp-8}}$), 21.6 (2CH₃, $\text{C}_{\text{Tp-9}}$); HRMS (ESI): m/z calculado para $\text{C}_{50}\text{H}_{40}\text{Co}_4\text{O}_{14}$: 1099.9746; encontrado 1099.9710.

Preparación de **III.68cb**

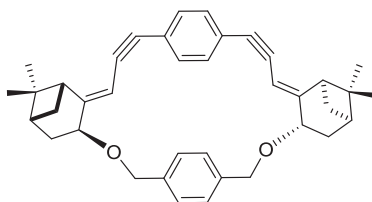


Según el método general, el complejo de cobalto se preparó a partir de **III.66c** (204.3 mg, 0.48 mmol) y $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (345.3 mg, 1.01 mmol) en DCM (4 mL), tras 4 h de agitación a temperatura ambiente. A continuación, se adiciona una disolución del 1,3-bencenodimetanol (66.3 mg, 0.48 mmol) en

dioxano (2 mL), y se añade $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (130.3 μL , 1.06 mmol). Obteniéndose tras cromatografía flash (SiO_2 , hexano/ AcOEt 9:1) 180.3 mg (34%) de **III.68cb** puro como un aceite marrón oscuro.

IR (KBr) ν_{max} 3435, 2932, 2086, 2051, 2021, 1630, 1062, 515 cm^{-1} ; ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.56 (s ancho, 4H, H_{Esp}), 7.42 (s ancho, 3H, Ar), 7.26 (s ancho, 1H, Ar), 6.69 (s, 2H, $\text{H}_{\text{Tp-10}}$), 4.82 y 4.56 (sist. AB, $J = 12.1$ Hz, 4H, $\text{H}_{\text{Nu-7}}$, $\text{H}_{\text{Nu-8}}$), 4.19 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{Tp-3}}$), 3.44 (s ancho, 2H, $\text{H}_{\text{Tp-1}}$), 2.55-2.24 (m, 4H, $\text{H}_{\text{Tp-4B}}$, $\text{H}_{\text{Tp-6B}}$), 2.24- 1.82 (m, 6H, $\text{H}_{\text{Tp-4A}}$, $\text{H}_{\text{Tp-5}}$, $\text{H}_{\text{Tp-6A}}$), 1.38 (s, 6H, $\text{H}_{\text{Tp-8}}$), 0.83 (s, 6H, $\text{H}_{\text{Tp-9}}$); ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 199.1 (12C, CO), 149.4 (2C, $\text{C}_{\text{Tp-2}}$), 139.0 (2C, $\text{C}_{\text{Nu-1}}$, $\text{C}_{\text{Nu-3}}$), 138.8 (2C, $\text{C}_{\text{Esp-1}}$, $\text{C}_{\text{Esp-4}}$), 129.3 (4CH, $\text{C}_{\text{Esp-2}}$, $\text{C}_{\text{Esp-3}}$, $\text{C}_{\text{Esp-5}}$, $\text{C}_{\text{Esp-6}}$), 128.6 (CH, $\text{C}_{\text{Nu-5}}$), 125.8 (2CH, $\text{C}_{\text{Nu-4}}$, $\text{C}_{\text{Nu-6}}$), 125.4 (2CH, $\text{C}_{\text{Tp-10}}$), 124.4 (CH, $\text{C}_{\text{Nu-2}}$), 93.7 (2C, $\text{C}\equiv\text{C-Tp}$), 86.8 (2C, $\text{C}\equiv\text{C-Tp}$), 76.1 (2CH, $\text{C}_{\text{Tp-3}}$), 69.5 (2CH₂, $\text{C}_{\text{Nu-7}}$, $\text{C}_{\text{Nu-8}}$), 45.0 (2CH, $\text{C}_{\text{Tp-1}}$), 42.4 (2C, $\text{C}_{\text{Tp-7}}$), 40.3 (2CH, $\text{C}_{\text{Tp-5}}$), 33.3 (2CH₂, $\text{C}_{\text{Tp-6}}$), 26.3 (2CH₂, $\text{C}_{\text{Tp-4}}$), 25.7 (2CH₃, $\text{C}_{\text{Tp-8}}$), 21.8 (2CH₃, $\text{C}_{\text{Tp-9}}$). HRMS (ESI): m/z calculado para $\text{C}_{50}\text{H}_{40}\text{Co}_4\text{O}_{14}$: 1099.9746; encontrado 1099.9733.

Preparación de **III.68cc**

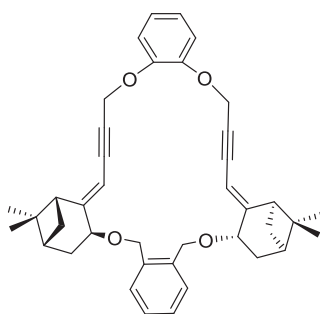


Según el método general, el complejo de cobalto se preparó a partir de **III.66c** (219.2 mg, 0.51 mmol) y $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (336.2 mg, 1.07 mmol) en DCM (4 mL), tras 4 h de agitación a temperatura ambiente. A continuación, se adiciona una disolución del 1,4-bencenodimetanol (70.5 mg, 0.51 mmol) en dioxano (2 mL), y se añade $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (138.5 μL , 1.12 mmol). Obteniéndose tras

cromatografía flash (SiO_2 , hexano/ AcOEt 99:1 a 98:2) 188.7 mg (34%) de **III.68cc** puro como un aceite marrón oscuro.

IR (KBr) ν_{max} 3435, 2930, 2090, 2051, 2020, 1630, 1062, 515 cm^{-1} ; ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (s, 4H, Ar), 7.42 (s, 4H, Ar), 6.90 (s, 2H, $\text{H}_{\text{Tp-10}}$), 4.78 y 4.57 (sist. AB, $J = 12.4$ Hz, 4H, $\text{H}_{\text{Nu-7}}$, $\text{H}_{\text{Nu-8}}$), 4.32 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{Tp-3}}$), 3.55 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{Tp-1}}$), 2.57-2.30 (m, 4H, $\text{H}_{\text{Tp-4B}}$, $\text{H}_{\text{Tp-6B}}$), 2.20-2.07 (m, 4H, $\text{H}_{\text{Tp-5}}$, $\text{H}_{\text{Tp-6A}}$), 1.74 (d, $J = 9.9$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{Tp-4A}}$), 1.38 (s, 6H, $\text{H}_{\text{Tp-8}}$), 0.81 (s, 6H, $\text{H}_{\text{Tp-9}}$); ^{13}C -RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 199.3 (12C, CO), 153.1 (2C, $\text{C}_{\text{Tp-2}}$), 138.7 (2C, Ar), 138.3 (2C, Ar), 129.4 (4CH, Ar), 127.6 (4CH, Ar), 123.9 (2CH, $\text{C}_{\text{Tp-10}}$), 93.3 (2C, $\text{C}\equiv\text{C-Tp}$), 85.8 (2C, $\text{C}\equiv\text{C-Tp}$), 75.1 (2CH, $\text{C}_{\text{Tp-3}}$), 69.5 (2CH₂, $\text{C}_{\text{Nu-7}}$, $\text{C}_{\text{Nu-8}}$), 45.2 (2CH, $\text{C}_{\text{Tp-1}}$), 41.1 (2C, $\text{C}_{\text{Tp-7}}$), 40.4 (2CH, $\text{C}_{\text{Tp-5}}$), 32.4 (2CH₂, $\text{C}_{\text{Tp-6}}$), 27.7 (2CH₂, $\text{C}_{\text{Tp-4}}$), 25.7 (2CH₃, $\text{C}_{\text{Tp-8}}$), 22.2 (2CH₃, $\text{C}_{\text{Tp-9}}$); HRMS (ESI): m/z calculado para $\text{C}_{50}\text{H}_{40}\text{Co}_4\text{O}_{14}$: 1099.9746; encontrado 1099.9756.

III.4.4 Preparación de III.65aa



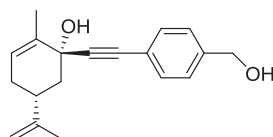
A una disolución de **III.63aa** (100 mg, 0.086 mmol) en 3.5 mL de acetona, enfriada a -50 °C, se añade CAN (235.7 mg, 0.0043 mmol) en una porción y unas gotas de agua. La mezcla de reacción se agita a esa temperatura durante 40 min. A continuación, se trata con una disolución saturada de NaHCO_3 , se retira el baño y se extrae con DCM (2 veces). Las fases orgánicas se lavan con una disolución saturada de NaHSO_3 y salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 , se

filtran y se elimina el disolvente a vacío. El crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt 98:2 a 9:1), obteniéndose 26 mg (51%) de **III.65aa** puro como un aceite incoloro.

IR (entre cristales) ν_{\max} 3534, 2931, 2091, 2052, 2026, 1497, 1235, 1077, 1043, 751 cm^{-1} ; ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.39 (dd, $J = 5.6, 3.4$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{Nu}}\text{-3}$, $\text{H}_{\text{Nu}}\text{-6}$), 7.25 (dd, $J = 5.6, 3.4$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{Nu}}\text{-4}$, $\text{H}_{\text{Nu}}\text{-5}$), 7.03-6.97 (m, 4H, $\text{H}_{\text{Esp}}\text{-3}$, $\text{H}_{\text{Esp}}\text{-4}$, $\text{H}_{\text{Esp}}\text{-5}$, $\text{H}_{\text{Esp}}\text{-6}$), 5.40 (t, $J = 1.9$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{Tp}}\text{-10}$), 4.96 (d, $J = 1.9$ Hz, 4H, $\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{C}$), 4.62 y 4.20 (sist. AB, $J = 11.7$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{Nu}}\text{-7}$, $\text{H}_{\text{Nu}}\text{-8}$), 3.92 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{Tp}}\text{-3}$), 3.02 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{Tp}}\text{-1}$), 2.35-2.27 (m, 2H, $\text{H}_{\text{Tp}}\text{-6}_\text{B}$), 2.24 (ddt, $J = 14.5, 7.3, 1.8$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{Tp}}\text{-4}_\text{B}$), 2.03 (dd, $J = 14.6, 4.5$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{Tp}}\text{-4}_\text{A}$), 1.97 (qd, $J = 5.1, 1.5$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{Tp}}\text{-5}$), 1.85 (d, $J = 9.7$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{Tp}}\text{-6}_\text{A}$), 1.32 (s, 6H, $\text{H}_{\text{Tp}}\text{-8}$), 0.67 (s, 6H, $\text{H}_{\text{Tp}}\text{-9}$); ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 155.0 (2C, $\text{C}_{\text{Esp}}\text{-1}$, $\text{C}_{\text{Esp}}\text{-2}$), 148.5 (2C, $\text{C}_{\text{Tp}}\text{-2}$), 136.4 (2C, $\text{C}_{\text{Nu}}\text{-1}$, $\text{C}_{\text{Nu}}\text{-2}$), 128.4 (2CH, $\text{C}_{\text{Nu}}\text{-3}$, $\text{C}_{\text{Nu}}\text{-6}$), 127.5 (2CH, $\text{C}_{\text{Nu}}\text{-4}$, $\text{C}_{\text{Nu}}\text{-5}$), 122.8 (2CH, $\text{C}_{\text{Esp}}\text{-4}$, $\text{C}_{\text{Esp}}\text{-5}$), 117.8 (2CH, $\text{C}_{\text{Esp}}\text{-3}$, $\text{C}_{\text{Esp}}\text{-6}$), 107.2 (2CH, $\text{C}_{\text{Tp}}\text{-10}$), 88.0 (2C, $\text{C}\equiv\text{CCH}_2$), 84.0 (2C, $\text{C}\equiv\text{CCH}_2$), 75.3 (2CH, $\text{C}_{\text{Tp}}\text{-3}$), 67.9 (2CH₂, $\text{C}_{\text{Nu}}\text{-7}$, $\text{C}_{\text{Nu}}\text{-8}$), 58.8 (2CH₂, $\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{C}$), 47.3 (2CH, $\text{C}_{\text{Tp}}\text{-1}$), 43.0 (2C, $\text{C}_{\text{Tp}}\text{-7}$), 39.8 (2CH, $\text{C}_{\text{Tp}}\text{-5}$), 33.4 (2CH₂, $\text{C}_{\text{Tp}}\text{-6}$), 26.3 (2CH₂, $\text{C}_{\text{Tp}}\text{-4}$), 26.0 (2CH₃, $\text{C}_{\text{Tp}}\text{-8}$), 21.5 (2CH₃, $\text{C}_{\text{Tp}}\text{-9}$); HRMS (ESI): m/z calculado para $\text{C}_{40}\text{H}_{44}\text{O}_4$: 588.324; encontrado 588.3239.

III.4.5. Preparación de precursores para la síntesis de macrociclos

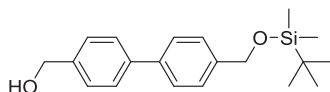
Síntesis de **III.71**



A una disolución de 4-etinilbencil alcohol (**III.70**) (200 mg, 1.51 mmol) en THF anhidro (25 mL) a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ se añade gota a gota una disolución de LiHMDS (3.78 mmol, 3.8 mL, 1.0 M en THF). La mezcla resultante se agita durante 30 min, a esa misma temperatura. A continuación se lleva a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se adiciona gota a gota (1*R*)-(-)-carvona (965 μL , 6.04 mmol). Se agita durante 40 min. a esa misma temperatura. La mezcla de reacción se hidroliza con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se extrae con AcOEt (3 veces). Los extractos orgánicos se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 y se elimina el disolvente a vacío. El crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt 9:1 a 7:3), obteniéndose 358.1 mg (84%) de **III.71** puro como un aceite amarillo.

$[\alpha]_{\text{D}}^{30} - 278.8$ (c 0.88, CHCl_3); IR (KBr) ν_{max} 3339, 3080, 3027, 2920, 2218, 1908, 1791, 1646, 1509, 1448, 1375, 1271, 1204, 1029 cm^{-1} ; ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H_{Ar}), 5.54 (m, 1H, H-2), 4.69 (s, 2H, H-9), 4.77 (s, 2H, CH_2OH), 2.45-1.80 (m, 5H), 1.78 (s, 6H, H-7, H-10); ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 148.4 (C, C-8), 141.1 (C, C_{Ar}), 135.8 (C, C-1), 131.9 (2CH, C_{Ar}), 126.6 (2CH, C_{Ar}), 124.6 (CH, C-2), 121.8 (C, C_{Ar}), 109.3 (CH_2 , C-9), 92.0 (C, $\text{C}\equiv\text{C}$), 83.9 (C, $\text{C}\equiv\text{C}$), 70.3 (C, C-6), 64.8 (CH_2 , CH_2OH), 43.6 (CH_2 , C-5), 39.7 (CH, C-4), 31.1 (CH_2 , C-3), 20.8 (CH_3 , C-10), 17.3 (CH_3 , C-7); MS (IE): m/z (intensidad relativa) 282 [M^+] (37), 264 [$\text{M}-18$] $^+$ (47), 224 (28), 214 (100), 183 (47), 165 (28), 155 (52), 141 (24), 135 (29), 128 (30), 115 (38), 91 (27), 77 (24).

Síntesis de **III.79**⁴⁴

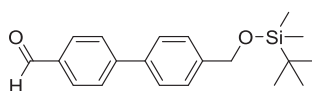


⁴⁴ Kimball, F. S.; Romero, F.A.; Ezzili, C.; Garfunkle, J.; Rayl, T. J.; Hochstatter, D. G.; Hwang, I.; Boger, D. L. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 937.

A una disolución de 4,4'-bifenildimetanol⁴⁵ (100 mg, 0.467 mmol) en 10 mL de una mezcla DCM:DMF (9:1) se añade imidazol (63.6 mg, 0.934 mmol) y TBSCI (105.6 mg, 0.701 mmol) a 0 °C. Se agita durante 90 min. y se adiciona una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se separa y la acuosa se extrae con DCM (2 veces). Las fases orgánicas reunidas se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se elimina el disolvente a vacío. El crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt 8:2 a 2:8), obteniéndose 63.3 mg (41% producto aislado, 55% rendimiento total) de **III.79** puro como un sólido blanco.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.58 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.44 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.41 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, H_{Ar}), 4.81 (s, 2H, CH₂OSi), 4.73 (s, 2H, CH₂OH), 0.99 (s, 9H, Si^tBu), 0.15 (s, 6H, SiCH₃); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 140.6 (C, C_{Ar}), 140.4 (C, C_{Ar}), 139.7 (C, C_{Ar}), 139.4 (C, C_{Ar}), 127.4 (2CH, C_{Ar}), 127.2 (2CH, C_{Ar}), 126.9 (2CH, C_{Ar}), 126.5 (2CH, C_{Ar}), 65.0 (CH₂, CH₂OSi), 64.7 (CH₂, CH₂OH), 26.0 (3CH₃, Si^tBu), 18.4 (C, Si^tBu), - 5.2 (2CH₃, SiCH₃).

Síntesis de III.80



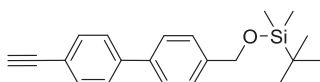
Una disolución de **III.79** (1.73 g, 5.27 mmol) en DCM anhidro (30 mL) se añade vía cánula a una suspensión de PDC (5.94 g, 15.80 mmol) en 70 mL de DCM anhidro bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agita durante 3 horas a temperatura ambiente y se filtra por un lecho de gel de sílice (DCM/AcOEt) y se elimina el disolvente a vacío. El crudo resultante se purifica

⁴⁵ Conejo-García, A.; Pisani, L.; Núñez, M. C.; Catto, M.; Nicolotti, O.; Leonetti, F.; Campos, J. M.; Gallo, M. A.; Espinosa, A.; Carotti, A. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 2627.

por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt 9:1), obteniéndose 1.59 g (92%) de **III.80** puro como un sólido blanco.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 10.05 (s, 1H, CHO), 7.95 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.75 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.62 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.45 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H_{Ar}), 4.81 (s, 2H, CH_2OSi), 0.98 (s, 9H, Si^tBu), 0.14 (s, 6H, SiCH_3); ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 191.9 (CH, CHO), 147.0 (C, C_{Ar}), 142.0 (C, C_{Ar}), 138.2 (C, C_{Ar}), 135.1 (C, C_{Ar}), 130.2 (2CH, C_{Ar}), 127.5 (2CH, C_{Ar}), 127.2 (2CH, C_{Ar}), 126.6 (2CH, C_{Ar}), 64.6 (CH_2 , CH_2OSi), 25.9 (3CH_3 , Si^tBu), 18.4 (C, Si^tBu), -5.3 (2CH_3 , SiCH_3).

Síntesis de III.77

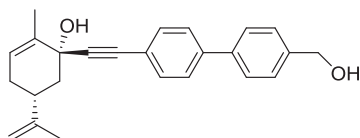


A una disolución de trifenilfosfina (2.6 g, 9.8 mmol) en DCM anhidro (60 mL) se añade en porciones, cuidadosamente (a gran escala la síntesis puede ser muy exotérmica), tetrabromuro de carbono (1.6 g, 4.9 mmol) a temperatura ambiente, la disolución cambia de color a naranja después de agitar durante 30 min. A continuación, se añade lentamente trietilamina seca (2.7 mL, 19.6 mmol) a temperatura ambiente, se enfría la disolución a 0 °C y se añade vía cánula una disolución del aldehído **III.80** (2.6 g, 9.8 mmol) en DCM anhidro (60 mL). La mezcla de reacción se agita durante 10 min., se filtra sobre un lecho de gel de sílice (DCM) y se elimina el disolvente a vacío. Finalmente, sin purificación adicional, a una disolución del crudo resultante en THF anhidro (70 mL) a -78 °C, se añade *n*-BuLi (1.6 M en hexano, 3.24 mL, 5.18 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a esa temperatura, se retira el baño y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante otra hora. A continuación, la mezcla de reacción se hidroliza con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl a 0 °C y se extrae con AcOEt (3 veces).

Los extractos orgánicos se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 y se elimina el disolvente a vacío. El crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt 100:1 a 100:2), obteniéndose 600.2 mg (76% dos etapas) de **III.77** puro como un sólido blanco.

P. f. = 58-60 °C; IR (KBr) ν_{max} 3320, 3306, 2929, 2107, 1493, 1257, 1092, 838 cm^{-1} ; ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.57 (m, 6H, H_{Ar}), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 2H, H_{Ar}), 4.81 (s, 2H, CH_2OSi), 3.14 (s, 1H, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 0.98 (s, 9H, Si^tBu), 0.14 (s, 6H, SiCH_3); ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 141.4 (C, $\text{C}_{\text{Ar}}-4'$), 141.1 (C, $\text{C}_{\text{Ar}}-4$), 138.8 (C, $\text{C}_{\text{Ar}}-1$), 132.5 (2CH, C_{Ar}), 126.9 (4CH, C_{Ar}), 126.5 (2CH, C_{Ar}), 120.78 (C, $\text{C}_{\text{Ar}}-1'$), 83.6 (C, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 77.7 (CH, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 64.6 (CH_2OSi), 26.0 (3 CH_3 , Si^tBu), 18.4 (C, Si^tBu), - 5.2 (2 CH_3 , SiCH_3); HRMS (ESI): m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{OSi}$: 322.1753; encontrado 322.1766.

Síntesis de **III.81**

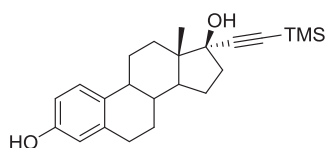


A una disolución del alquino **III.77** (250 mg, 0.78 mmol) en THF anhidro (30 mL) a - 50 °C se añade gota a gota una disolución de LiHMDS (1.94 mL, 1.94 mmol, 1.0 M in THF). La mezcla resultante se agita durante 30 min, a esa misma temperatura. A continuación se lleva a 0 °C y se adiciona gota a gota (1*R*)-(-)-carvona (495 μL , 3.10 mmol). Se agita durante 2 horas a esa misma temperatura. La mezcla de reacción se hidroliza con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl a 0 °C y se extrae con AcOEt (3 veces). Los extractos orgánicos se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 y se elimina el disolvente a vacío. Finalmente, sin purificación adicional, a una disolución del crudo resultante en THF (13 mL) a 0 °C se añade TBAF $3\text{H}_2\text{O}$ (293.4 mg, 0.93

mmol). La mezcla se agita durante 40 min., se filtra por un lecho de gel de sílice (AcOEt) y se elimina el disolvente a vacío. El crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt 9:1 a 1:1), obteniéndose 237.3 mg (85% dos etapas) de **III.81** puro como un aceite amarillo.

$[\alpha]_D^{22} + 0.2$ (c 2.03, CHCl_3); IR (KBr) ν_{max} 3393, 2918, 1645, 1495, 1005, 809 cm^{-1} ; ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.57 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, Ar), 7.53 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, Ar), 7.48 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, Ar), 7.44 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, Ar), 5.58 (m, 1H, $\text{H}_{\text{Tp-2}}$), 4.79 (s, 2H, $\text{H}_{\text{Tp-9}}$), 4.74 (s, 2H, CH_2OH), 2.62 (m, 1H, $\text{H}_{\text{Tp-4}}$), 2.39 (d ancho, $J = 11.9$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{Tp-5B}}^*$), 2.19 (dt, $J = 15.0, 4.6$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{Tp-3B}}^*$), 2.03-1.97 (m, 1H, $\text{H}_{\text{Tp-3A}}^*$), 1.93 (s, 3H, $\text{H}_{\text{Tp-7}}$), 1.86 (t, $J = 12.4$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{Tp-5A}}^*$), 1.78 (s, 3H, $\text{H}_{\text{Tp-10}}$); ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 148.4 (C, $\text{C}_{\text{Tp-8}}$), 140.6 (C, C_{Ar}), 140.3 (C, C_{Ar}), 139.6 (C, C_{Ar}), 135.8 (C, $\text{C}_{\text{Tp-1}}$), 132.2 (2CH, C_{Ar}), 127.5 (2CH, C_{Ar}), 127.1 (2CH, C_{Ar}), 126.8 (2CH, C_{Ar}), 124.6 (2CH, $\text{C}_{\text{Tp-2}}$), 121.6 (C, $\text{C}_{\text{Ar-1'}}$), 109.3 (CH_2 , $\text{C}_{\text{Tp-9}}$), 92.7 (C, $\text{C}\equiv\text{C}$), 84.0 (C, $\text{C}\equiv\text{C}$), 70.3 (C, $\text{C}_{\text{Tp-6}}$), 64.9 (CH_2 , CH_2OH), 43.6 (CH_2 , $\text{C}_{\text{Tp-5}}$), 39.8 (CH, $\text{C}_{\text{Tp-4}}$), 31.0 (CH_2 , $\text{C}_{\text{Tp-3}}$), 20.8 (CH_3 , $\text{C}_{\text{Tp-10}}$), 17.3 (CH_3 , $\text{C}_{\text{Tp-7}}$); HRMS (ESI): m/z calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{O}_2$: 358.1933; encontrado 358.1940.

Síntesis de **III.87**

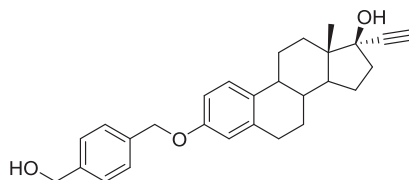


A una disolución de etiniltrimetilsilano (4.1 mL, 27.75 mmol) en THF anhidro (150 mL) a -78°C se añade gota a gota $t\text{-BuLi}$ (16.3 mL, 27.75 mmol 1.7 M en pentano) bajo atmósfera de argón. La mezcla resultante se agita durante 30 min, a esa misma temperatura. A continuación se lleva a 0°C y se adiciona vía cánula una disolución de estrona (1.50 g, 5.55 mmol) en THF

anhidro (50 mL). La mezcla de reacción se lleva a temperatura ambiente y se agita durante 2.5 horas, hasta la desaparición del producto de partida (análisis por cc). A continuación, la mezcla se enfría a 0 °C, se hidroliza con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrae con AcOEt (3 veces). Los extractos orgánicos se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄ y se elimina el disolvente a vacío. El crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt 9:1 a 8:2), obteniéndose 1.87 g (91%) de **III.87** puro como un sólido blanco.

P. f. = 168-170 °C; $[\alpha]_D^{24} - 20.8$ (c 0.85, CHCl₃); IR (KBr) ν_{\max} 3414, 2932, 2162, 1613, 1499, 1250, 1020, 844 cm⁻¹; ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.18 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H-1), 6.64 (dd, *J* = 8.6, 2.9 Hz, 1H, H-2), 6.57 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H, H-4), 2.81 (m, 2H, H-6), 2.40-2.24 (m, 2H, H-11_B, H-16_B), 2.18 (t ancho, *J* = 11 Hz, 1H, H-9), 2.08-1.60 (m, 8H, H-7, H-12, H-15_B, H-16_A, OH), 1.58-1.21 (m, 4H, H-8, H-11_A, H-14, H-15_A), 0.88 (s, 3H, H-18), 0.19 (s, 9H, TMS); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 153.3 (C, C-3), 138.2 (C, C-5), 132.5 (C, C-10), 126.6 (CH, C-1), 115.2 (CH, C-4), 112.7 (CH, C-2), 109.4 (C, C≡C-TMS), 90.2 (C, C≡C-TMS), 80.2 (C, C-17), 49.6 (CH, C-14), 47.2 (C, C-13), 43.7 (CH, C-9), 39.4 (CH, C-8), 38.9 (CH₂, C-16), 32.8 (CH₂, C-12), 29.6 (CH₂, C-6), 27.2 (CH₂, C-7), 26.4 (CH₂, C-11), 22.8 (CH₂, C-15), 12.8 (CH₃, C-18), 0.02 (3CH₃, TMS); MS (ESI): *m/z* 391.5 [M+Na]⁺, 351.2 [M-H₂O+H]⁺.

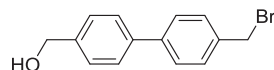
Síntesis de III.84a



A una disolución de **III.87** (400.0 mg, 1.08 mmol) y 4-(bromometil)bencil alcohol (436.3 mg, 2.17 mmol) en EtOH (40 mL) se añade en una porción K_2CO_3 (1.50 g, 10.85 mmol), la mezcla resultante se agita durante 30 min. a reflujo. El crudo se enfría a 0 °C, se diluye con DCM (40 mL) y se filtra sobre un lecho de gel de sílice (DCM/AcOEt). El disolvente se elimina a vacío y el crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt 9:1 a 1:1), obteniéndose 371.8 mg (82%) de **III.84a** puro como un sólido blanco.

P. f. = 182-185 °C; $[\alpha]_D^{24} + 2.1$ (c 0.44, $CHCl_3$); IR (KBr) ν_{max} 3378, 3287, 2924, 2872, 1611, 1496, 1252, 1006 cm^{-1} ; 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3/CD_3OD$) δ 7.42 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.38 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.22 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H-1), 6.78 (dd, $J = 8.6, 2.6$ Hz, 1H, H-2), 6.72 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, H-4), 5.04 (s, 2H, OCH_2Ar), 4.66 (s, 2H, CH_2OH), 2.84 (m, 2H, H-6), 2.64 (s, 1H, $C\equiv CH$), 2.35-2.03 (m, 3H, H-9, H-11_B, H-16_B), 1.99-1.56 (m, 6H, H-7, H-12, H-15_B, H-16_A), 1.49-1.13 (m, 4H, H-8, H-11_A, H-14, H-15_A), 0.88 (s, 3H, H-18); ^{13}C -RMN (75 MHz, $CDCl_3/CD_3OD$) δ 156.3 (C, C-3), 140.6 (C, C_{Ar}), 137.8 (C, C-5), 136.1 (C, C_{Ar}), 132.8 (C, C-10), 127.3 (2CH, C_{Ar}), 126.8 (2CH, C_{Ar}), 126.1 (CH, C-1), 114.5 (CH, C-4), 112.0 (CH, C-2), 87.4 (C, $C\equiv CH$), 79.1 (C, C-17), 73.2 (CH, $C\equiv CH$), 69.6 (CH_2 , OCH_2Ar), 63.9 (CH_2 , CH_2OH), 49.1 (CH, C-14), 46.8 (C, C-13), 43.3 (CH, C-9), 39.2 (CH, C-8), 38.4 (CH_2 , C-16), 32.4 (CH_2 , C-12), 29.5 (CH_2 , C-6), 27.0 (CH_2 , C-7), 26.1 (CH_2 , C-11), 22.5 (CH_2 , C-15), 12.3 (CH_3 , C-18); MS (ESI): m/z 439.5 $[M+Na]^+$, 417.5 $[M+H]^+$.

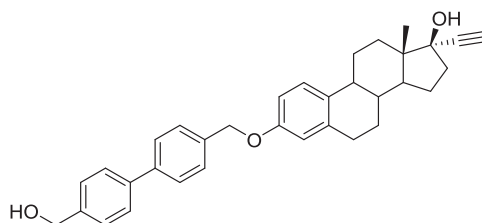
Síntesis de (4'-(bromometil)bifenil-4-il)metanol (**III.88b**)



A una disolución de 4,4'-bifenildimetanol⁴⁶ (1.93 g, 9.0 mmol) y trifenilfosfina (2.60 g, 9.91 mmol) en DCM anhidro (200 mL) se añade en una porción tetrabromuro de carbono (3.29 g, 9.91 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agita durante 4 horas, se filtra sobre un lecho de gel de sílice (DCM/AcOEt) y se elimina el disolvente a vacío. El crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt 8:2 a AcOEt), obteniéndose 1.2 g (49%) de **III.88B** puro.

P. f. = 226-229 °C; IR (KBr) ν_{max} 3412, 1633, 1399, 1217, 1041 cm^{-1} ; ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ 7.54 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.53 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.42 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 4.67 (s, 2H, CH₂OH), 4.52 (s, 2H, CH₂Br), 3.0 (s, OH); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 140.8 (C, C_{Ar}), 140.3 (C, C_{Ar}), 139.4 (C, C_{Ar}), 136.7 (C, C_{Ar}), 129.4 (CH, C_{Ar}), 127.3 (2CH, C_{Ar}), 127.0 (CH, C_{Ar}), 64.2 (CH₂, CH₂OH), 33.2 (CH₂, CH₂Br); HRMS (ESI): m/z calculado para C₁₄H₁₃BrO: 276.015; encontrado 276.0155.

Síntesis de **III.84b**



A una disolución de **III.87** (1.27 g, 3.45 mmol) y (4'-(bromometil)bifenil-4-il) metanol (**III.88b**) (1.91 g, 6.90 mmol) en EtOH (100 mL) se añade en una porción K₂CO₃ (4.77 g, 34.50 mmol), la mezcla resultante se agita durante 2 horas a reflujo. El crudo se enfría a 0 °C, se diluye con DCM (40 mL) y se filtra sobre un lecho de gel de sílice (DCM). El disolvente se elimina a vacío y el

⁴⁶ Conejo-García, A.; Pisani, L.; Nuñez, M. C.; Catto, M.; Nicolotti, O.; Leonetti, F.; Campos, J. M.; Gallo, M. A.; Espinosa, A.; Carotti, A. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 2627.

crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt 8:2 a 3:7), obteniéndose 1.27 g (75%) de **III.84b** puro como un sólido blanco.

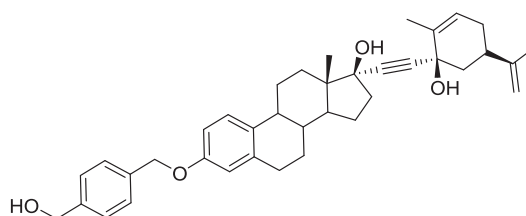
P. f. = 200-202 °C; $[\alpha]_D^{24} + 2.2$ (c 0.910 in CHCl₃); IR (KBr) ν_{\max} 3401, 3271, 2926, 2866, 1610, 1499, 1253, 1022, 799 cm⁻¹; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ 7.55 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.53 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.17 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H-1), 6.75 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H, H-2), 6.69 (d, J = 2.6 Hz, 1H, H-4), 5.02 (s, 2H, OCH₂Ar), 4.65 (s, 2H, CH₂OH), 2.81 (m, 2H, H-6), 2.56 (s, 1H, C \equiv CH), 2.37-2.22 (m, 2H, H-11_B, H-16_B), 2.18 (t ancho, J = 11 Hz, 1H, H-9), 2.02-1.60 (m, 6H, H-7, H-12, H-15_B, H-16_A), 1.51-1.24 (m, 4H, H-8, H-11_A, H-14, H-15_A), 0.82 (s, 3H, H-18); ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ 156.5 (C, C-3), 140.3 (C, C_{Ar}), 140.1 (C, C_{Ar}), 139.9 (C, C_{Ar}), 137.9 (C, C-5), 136.2 (C, C_{Ar}), 132.9 (C, C-10), 127.8 (2CH, C_{Ar}), 127.3 (2CH, C_{Ar}), 127.1 (2CH, C_{Ar}), 127.0 (2CH, C_{Ar}), 126.3 (CH, C-1), 114.7 (CH, C-4), 112.2 (CH, C-2), 87.5 (C, C \equiv CH), 79.4 (C, C-17), 73.5 (CH, C \equiv CH), 69.6 (CH₂, OCH₂Ar), 64.4 (CH₂, CH₂OH), 49.3 (CH, C-14), 47.0 (C, C-13), 43.4 (CH, C-9), 39.3 (CH, C-8), 38.7 (CH₂, C-16), 32.6 (CH₂, C-12), 29.7 (CH₂, C-6), 27.1 (CH₂, C-7), 26.3 (CH₂, C-11), 22.6 (CH₂, C-15), 12.5 (CH₃, C-18); HRMS (ESI): m/z calculado para C₃₄H₃₆O₃ 492.2664; encontrado 492.2675.

Procedimiento general para la síntesis de los compuestos **III.85** y **III.86**

A una disolución del alquino en THF anhidro, enfriada a – 50 °C y bajo atmósfera de argón, se añade gota a gota una disolución de LiHMDS. La mezcla de reacción se agita durante 30 min. y se lleva a 0 °C. A continuación, se adiciona gota a gota un exceso de (1*R*)-(–)-carvona o (1*R*)-(–)-mirtenal en tres porciones, la mezcla de reacción se agita durante 15 min. entre porción y porción. Una vez finalizada la adición se agita a 0 °C durante el tiempo especificado en cada caso. A continuación, la mezcla de reacción se enfría a –

50 °C, se hidroliza con una disolución acuosa de H₂SO₄ al 10% y se lleva a temperatura ambiente. La mezcla se extrae con AcOEt (3 veces). Los extractos orgánicos se lavan con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secan sobre Na₂SO₄ y se elimina el disolvente a vacío. El crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice.

Síntesis de III.85a

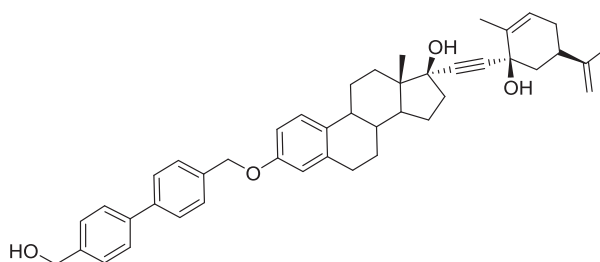


Siguiendo el procedimiento general, se añade (1*R*)-(-)-carvona (2.4 mL, 15.08 mmol) a una disolución del reactivo organolítico preparado a partir del alquino **III.84a** (500 mg, 1.20 mmol) y LiHMDS (6.1 mL, 6.14 mmol, 1.0 M en THF) en THF anhidro (63 mL). La mezcla resultante se agita durante 45 min. a 0 °C. El crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt 9:1 a 1:1), obteniéndose 322.2 mg (47% producto aislado, 92% rendimiento total) de **III.85b** puro como un sólido blanco.

P. f. = 74-76 °C; $[\alpha]_D^{24} - 99.1$ (c 0.45, CHCl₃); IR (KBr) ν_{\max} 3430, 2922, 2868, 1641, 1610, 1498, 1234, 1028 cm⁻¹; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.38 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.15 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H_{Est}-1), 6.78 (dd, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 1H, H_{Est}-2), 6.71 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, H_{Est}-4), 5.49 (dd, *J* = 3.3, 1.6 Hz, 1H, H_{Tp}-2), 5.03 (s, 2H, OCH₂Ar), 4.75 (m, 1H, H_{A-Tp}-9), 4.74 (m, 1H, H_{B-Tp}-9), 4.70 (s, 2H, CH₂OH), 2.84 (m, 2H, H_{Est}-6), 2.53 (td, *J* = 11.3, 4.6 Hz, 1H, H_{Tp}-4), 2.41-1.22 (m, 20H), 1.85 (s, 3H, C_{Tp}-7), 1.74 (s, 3H, C_{Tp}-10) 0.88 (s, 3H, H_{Est}-18); ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 156.6 (C, C_{Est}-3), 148.2 (C, C_{Tp}-1), 140.4 (C, C_{Ar}), 138.0 (C, C_{Est}-5), 136.7 (C, C_{Ar}), 135.7 (C, C_{Tp}-8), 132.7 (C, C_{Est}-10), 127.6

(2CH, C_{Ar}), 127.2 (2CH, C_{Ar}), 126.4 (CH, C_{Est}-1), 124.4 (CH, C_{Tp}-2), 114.8 (CH, C_{Est}-4), 112.2 (CH, C_{Est}-2), 109.4 (CH₂, C_{Tp}-9), 88.7 (C, C≡C), 87.6 (C, C≡C), 79.7 (C, C_{Est}-17), 69.9 (C, C_{Tp}-6), 69.6 (CH₂, OCH₂Ar), 65.0 (CH₂, CH₂OH), 49.7 (CH, C_{Est}-14), 47.5 (C, C_{Est}-13), 43.8 (CH₂, CH, C_{Tp}-5, C_{Est}-9), 40.1 (CH, C_{Tp}-4), 39.3 (CH, C_{Est}-8), 38.9 (CH₂, C_{Est}-16), 32.9 (CH₂, C_{Est}-12), 30.8 (CH₂, C_{Tp}-3), 29.8 (CH₂, C_{Est}-6), 27.3 (CH₂, C_{Est}-7), 26.4 (CH₂, C_{Est}-11), 22.8 (CH₂, C_{Est}-15), 20.6 (CH₃, C_{Tp}-10), 17.4 (CH₃, C_{Tp}-7), 12.8 (CH₃, C_{Est}-18); HRMS (ESI): *m/z* calculado para C₃₈H₄₆O₄ 566.3396; encontrado 566.3406.

Síntesis de III.85b

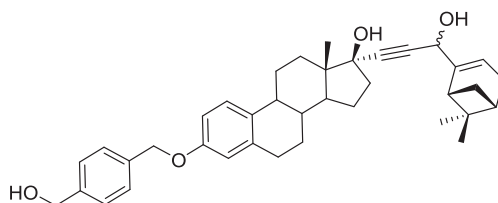


Siguiendo el procedimiento general, se añade (1*R*)-(-)-carvona (2.9 mL, 18.30 mmol) a una disolución del reactivo organolítico preparado a partir del alquino **III.84b** (600 mg, 1.22 mmol) y LiHMDS (7.3 mL, 7.32 mmol, 1.0 M en THF) en THF anhidro (65 mL). La mezcla resultante se agita durante 3 horas a 0 °C. El crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt 7:3 a 4:6), obteniéndose 401.8 mg (51% producto aislado, 93% rendimiento total) de **III.85b** puro como un sólido blanco.

P. f. = 86-88 °C; [α]_D²⁴ – 89.4 (*c* 0.68, CHCl₃); IR (KBr) ν_{\max} 3430, 2920, 2868, 1610, 1499, 1252, 1023 cm⁻¹; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.51 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.45 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.23 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H_{Est}-1), 6.81 (dd, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 1H, H_{Est}-2), 6.75 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, H_{Est}-4), 5.49 (dd, *J* = 3.4, 1.8 Hz, 1H, H_{Tp}-2), 5.08 (s, 2H,

OCH₂Ar), 4.75 (s ancho, 4H, H_{Tp}-9, CH₂OH), 2.85 (m, 2H, H_{Est}-6), 2.54 (td, $J = 11.0, 4.6$ Hz, 1H, H_{Tp}-4), 2.41-1.23 (m, 20H), 1.85 (s, 3H, C_{Tp}-7), 1.74 (s, 3H, C_{Tp}-10), 0.88 (s, 3H, H_{Est}-18); ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 156.7 (C, C_{Est}-3), 148.2 (C, C_{Tp}-8), 140.4 (C, C_{Ar}), 140.2 (C, C_{Ar}), 139.9 (C, C_{Ar}), 138.0 (C, C_{Ar}), 136.3 (C, C_{Est}-5), 135.7 (C, C_{Tp}-1), 132.7 (C, C_{Est}-10), 127.9 (2CH, C_{Ar}), 127.5 (2CH, C_{Ar}), 127.2 (4CH, C_{Ar}), 126.4 (CH, C_{Est}-1), 124.4 (CH, C_{Tp}-2), 114.8 (CH, C_{Est}-4), 112.3 (CH, C_{Est}-2), 109.4 (CH₂, C_{Tp}-9), 88.7 (C, C \equiv C), 87.6 (C, C \equiv C), 79.7 (C, C_{Est}-17), 69.9 (C, C_{Tp}-6), 69.6 (CH₂, OCH₂Ar), 65.0 (CH₂, CH₂OH), 49.7 (CH, C_{Est}-14), 47.6 (C, C_{Est}-13), 43.9 (CH₂, C_{Est}-9), 43.8 (CH, C_{Tp}-5), 40.1 (CH, C_{Tp}-4), 39.3 (CH, C_{Est}-8), 38.9 (CH₂, C_{Est}-16), 33.0 (CH₂, C_{Est}-12), 30.8 (CH₂, C_{Tp}-3), 29.8 (CH₂, C_{Est}-6), 27.3 (CH₂, C_{Est}-7), 26.4 (CH₂, C_{Est}-11), 22.8 (CH₂, C_{Est}-15), 20.6 (CH₃, C_{Tp}-10), 17.3 (CH₃, C_{Tp}-7), 12.8 (CH₃, C_{Est}-18); HRMS (ESI): m/z calculado para C₄₄H₅₀O₄ 642.3709; encontrado 642.37.

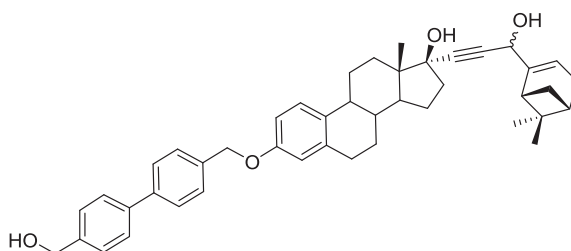
Síntesis de III.86a



Siguiendo el procedimiento general, se añade (1*R*)-(-)-mirtenal (2.4 mL, 15.08 mmol) a una disolución del reactivo organolítico preparado a partir del alquino **III.84a** (500 mg, 1.20 mmol) y LiHMDS (6.1 mL, 6.14 mmol, 1.0 M en THF) en THF anhidro (63 mL). La mezcla resultante se agita durante 2 horas a 0 °C. El crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt 9:1 a 1:1), obteniéndose 352.3 mg (52% producto aislado, 96% rendimiento total) de **III.86a** puro como un sólido blanco.

P. f. = 78-80 °C; $[\alpha]_D^{24} - 22.9$ (c 0.31, CHCl₃); IR (KBr) ν_{\max} 3413, 2930, 2868, 1610, 1498, 1234, 1016 cm⁻¹; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H_{Est}-1), 6.78 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H, H_{Est}-2), 6.71 (d, J = 2.6 Hz, 1H, H_{Est}-4), 5.64 (m, 1H, H_{Tp}-3), 5.03 (s, 2H, OCH₂Ar), 4.83 (s, 1H, H_{Tp}-10), 4.70 (s, 2H, CH₂OH), 2.84 (m, 2H, H_{Est}-6), 2.49-1.25 (m, 21H), 1.30 (s, 3H, H_{Tp}-8), 1.19 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H, H_{Tp}-6_A), 0.87 (s, 3H, H_{Est}-18), 0.86 (s, 3H, H_{Tp}-9); ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 156.6 (C, C_{Est}-3), 146.6 (C, C_{Tp}-2), 140.5 (C, C_{Ar}), 138.0 (C, C_{Est}-5), 136.7 (C, C_{Ar}), 132.9 (C, C_{Est}-10), 127.6 (2CH, C_{Ar}), 127.2 (2CH, C_{Ar}), 126.4 (CH, C_{Est}-1), 120.0, 119.5 (CH, C_{Tp}-3), 114.8 (CH, C_{Est}-4), 112.2 (CH, C_{Est}-2), 89.1, 88.8 (C, C \equiv C), 84.9, 84.8 (C, C \equiv C), 80.0, 79.9 (C, C_{Est}-17), 69.7 (CH₂, OCH₂Ar), 65.4 (CH, C_{Tp}-10), 65.1 (CH₂, CH₂OH), 65.0 (CH, C_{Tp}-14), 49.5 (CH, C_{Est}-13), 47.3, 47.2 (C, C_{Est}-13), 43.6, 43.5 (CH, C_{Est}-9), 42.7 (CH, C_{Tp}-1), 40.7 (CH, C_{Tp}-5), 39.4 (CH, C_{Est}-8), 39.1, 38.9 (CH₂, C_{Est}-16), 38.0, 37.9 (C, C_{Tp}-7), 33.0, 32.9 (CH₂, C_{Est}-12), 31.9, 31.8 (CH₂, C_{Tp}-4), 31.1 (CH₂, C_{Tp}-6), 29.8 (CH₂, C_{Est}-6), 27.2 (CH₂, C_{Est}-7), 26.4 (CH₂, C_{Est}-11), 26.1 (CH₃, C_{Tp}-8), 22.8 (CH₂, C_{Est}-15), 21.3, 21.2 (CH₃, C_{Tp}-9), 12.7 (CH₃, C_{Est}-18); HRMS (ESI): m/z calculado para C₃₈H₄₆O₄ 566.3396; encontrado 566.3398.

Síntesis de III.86b



Seguando el procedimiento general, se añade (1*R*)-(-)-mirtenal (1.5 mL, 9.15 mmol) a una disolución del reactivo organolítico preparado a partir del alquino III.84b (300 mg, 0.61 mmol) y LiHMDS (3.7 mL, 3.66 mmol, 1.0 M en

THF) en THF anhidro (30 mL). La mezcla resultante se agita durante 4 horas a 0 °C. El crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt 7:3 a 3:7), obteniéndose 242.0 mg (62% producto aislado, 83% rendimiento total) de **III.86b** puro como un sólido blanco.

P. f. = 94-96 °C; $[\alpha]_D^{24} - 18.7$ (c 0.31, CHCl₃); IR (KBr) ν_{\max} 3430, 2930, 2868, 1610, 1499, 1253, 1021 cm⁻¹; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.59 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.50 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.44 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.22 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H_{Est}-1), 6.81 (dd, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 1H, H_{Est}-2), 6.74 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, H_{Est}-4), 5.65 (m, 1H, H_{Tp}-3), 5.08 (s, 2H, OCH₂Ar), 4.84 (s, 1H, H_{Tp}-10), 4.75 (s, 2H, CH₂OH), 2.86 (m, 2H, H_{Est}-6), 2.50-1.34 (m, 21H), 1.31 (s, 3H, H_{Tp}-8), 1.19 (dd, *J* = 8.0, 10.8 Hz, 1H, H_{Tp}-6A), 0.88 (s, 3H, H_{Est}-18), 0.86 (s, 3H, H_{Tp}-9); ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 156.6 (C, C_{Est}-3), 146.5 (C, C_{Tp}-2), 140.4 (C, C_{Ar}), 140.2 (C, C_{Ar}), 139.9 (C, C_{Ar}), 138.0 (C, C_{Est}-5), 136.3 (C, C_{Ar}), 132.8 (C, C_{Est}-10), 128.0 (2CH, C_{Ar}), 127.5 (2CH, C_{Ar}), 127.2 (4CH, C_{Ar}), 126.4 (CH, C_{Est}-1), 120.0, 119.5 (CH, C_{Tp}-3), 114.7 (CH, C_{Est}-4), 112.2 (CH, C_{Est}-2), 89.0, 88.8 (C, C \equiv C), 84.8, 84.7 (C, C \equiv C), 79.9 (C, C_{Est}-17), 69.6 (CH₂, OCH₂Ar), 65.4 (CH, C_{Tp}-10), 65.0 (CH₂, CH₂OH), 49.5 (CH, C_{Est}-14), 47.3, 47.2 (C, C_{Est}-13), 43.6, 43.5 (CH, C_{Est}-9), 42.7, 42.6 (CH, C_{Tp}-1), 40.7, 40.6 (CH, C_{Tp}-5), 39.4 (CH, C_{Est}-8), 39.0, 38.9 (CH₂, C_{Est}-16), 38.0 (C, C_{Tp}-7), 33.0, 31.9 (CH₂, C_{Est}-12), 31.9, 31.8 (CH₂, C_{Tp}-4), 31.1, 31.0 (CH₂, C_{Tp}-6), 29.8 (CH₂, C_{Est}-6), 27.2 (CH₂, C_{Est}-7), 26.4 (CH₂, C_{Est}-11), 26.1 (CH₃, C_{Tp}-8), 22.8 (CH₂, C_{Est}-15), 21.3, 21.2 (CH₃, C_{Tp}-9), 12.7 (CH₃, C_{Est}-18); HRMS (ESI): *m/z* calculado para C₄₄H₅₀O₄ 642.3709; encontrado 642.3704.

III.4.6. Preparación de los macrociclos **III.73**, **III.82**, **III.89** y **III.90**

Procedimiento general de la reacción de Nicholas sin adicionar nucleófilo al medio

Sobre una disolución del alquino en DCM anhidro, se adiciona, en una porción, Co₂(CO)₈. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente

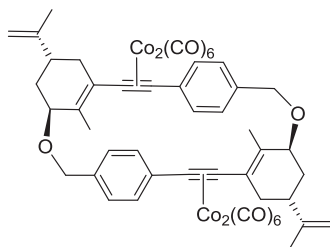
hasta que se observa (análisis por ccf) la desaparición del producto de partida. Seguidamente, se enfría a la temperatura especificada en cada caso y se adiciona, gota a gota, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Cuando el análisis por capa fina indica que la reacción no progresa más, se adiciona una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 y se deja evolucionar hasta alcanzar temperatura ambiente. A continuación, se extrae con DCM (2 veces). Las fases orgánicas se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 y se elimina el disolvente a vacío. El crudo se trata con $\text{TBAF} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (procedimiento A) o con I_2 (procedimiento B) para descomplejar el cobalto.

Procedimiento general para la descomplejación de cobalto

Procedimiento A: A una disolución del macrociclo de hexacarbonil cobalto en THF a 0 °C se añade un exceso de $\text{TBAF} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ en una porción. La mezcla se agita durante 30 min., se filtra sobre un lecho de gel de sílice y se elimina el disolvente a vacío. El crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice.

Procedimiento B: A una disolución del macrociclo de hexacarbonil cobalto en THF a 0 °C se añade un exceso de I_2 en porciones durante una hora. La mezcla se agita hasta la desaparición del producto de partida (análisis por ccf). A continuación, se adiciona una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrae con AcOEt (3 veces). Las fases orgánicas reunidas se lavan con una disolución acuosa de tiosulfato sódico al 10% y con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 y se elimina el disolvente a vacío. El crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice.

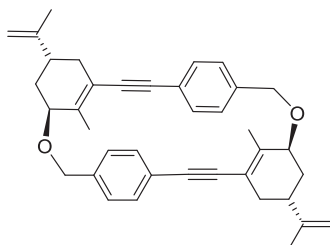
Síntesis de III.73



Según el método general, el complejo de cobalto se preparó a partir de **III.71** (63.4 mg, 0.22 mmol) y $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (115.2 mg, 0.34 mmol) en DCM (20 mL), tras 14 h de agitación a temperatura ambiente. A continuación, se adiciona gota a gota una disolución de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (41.6 μL , 0.34 mmol) en DCM anhidro (5 mL) a -20°C . La mezcla de reacción se agita durante 15 min., obteniéndose tras cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt 9:1 a 1:1) 47.3 mg (38%) de **III.73** puro como un aceite marrón oscuro.

IR (KBr) ν_{max} 3436, 2918, 2087, 2050, 2018, 2000, 1036 cm^{-1} ; ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.31 (s ancho, 8H, H_{Ar}), 4.84 (d ancho, $J = 4.7$ Hz, 4H, H-9), 4.76 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H, CH_2O), 4.21 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H, CH_2O), 3.65 (s ancho, 2H, H-2), 2.56 (m, 2H, H-4), 2.50 (m, 2H, H-3), 2.20 (d ancho, 2H, H-5), 2.08 (t ancho, 2H, H-3), 1.85 (s, 6H, H-10), 1.50 (td, $J = 12.9$, 3.5 Hz, 2H, H-5), 0.59 (s, 6H, H-7); ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ 199.7 (6C, C=O), 199.2 (6C, C=O), 148.8 (2C, C-8), 140.2 (2C, C_{Ar}), 137.6 (2C, C_{Ar}), 133.3 (2C, C-1), 130.4 (2C, C-6), 130.2 (4CH, C_{Ar}), 129.7 (4CH, C_{Ar}), 109.2 (2 CH_2 , C-9), 95.3 (2C, $\text{C}\equiv\text{C}$), 93.1 (2C, $\text{C}\equiv\text{C}$), 75.5 (2CH, C-2), 72.1 (2 CH_2 , CH_2O), 38.6 (2 CH_2 , C-3), 36.7 (2CH, C-4), 32.7 (2 CH_2 , C-5), 21.1 (2 CH_3 , C-10), 20.2 (2 CH_3 , C-7).

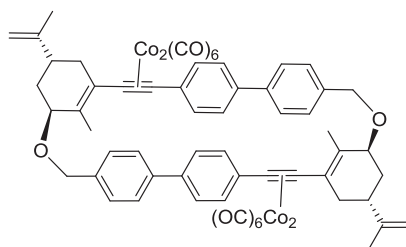
Síntesis de III.76



Siguiendo el procedimiento general A para la descomplejación de cobalto, a una disolución del macrociclo **III.73** (130.8 mg, 0.12 mmol) en 27 mL de THF se adiciona TBAF·3H₂O (375.4 mg, 1.20 mmol) y el crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt 98:2 a 9:1), obteniéndose 26.2 mg (41%) de **III.76** puro como un sirupo incoloro.

$[\alpha]_D^{22} + 0.1$ (c 2.06, CHCl₃); IR (KBr) ν_{\max} 3435, 2926, 2857, 1703, 1645, 1603, 1266, 1072, 830 cm⁻¹; ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.26 (s ancho, 8H, H_{Ar}), 5.02 (d, J = 15.1 Hz, 2H, CH₂O), 4.81 (d, J = 9.6 Hz, 4H, H_{Tp}-9), 4.43 (d, J = 15.1 Hz, 2H, CH₂O), 4.00 (s, 2H, H_{Tp}-2), 3.06 (s ancho, 2H, H_{Tp}-4), 2.38 (dd, J = 17.3, 5.2 Hz, 2H, H_{Tp}-3_B), 2.06 (m, 4H, H_{Tp}-3_A, H_{Tp}-5_B), 1.80 (s, 6H, CH₃, H_{Tp}-7), 1.58 (s, 6H, CH₃, H_{Tp}-10, H_{Tp}-5_A); ¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ 148.7 (2C, C_{Tp}-8), 140.1 (4C, C_{Ar}), 139.3 (4C, C_{Ar}), 130.1 (2CH, C_{Ar}), 126.8 (2CH, C_{Ar}), 121.9 (2C, C_{Tp}-6), 120.2 (2C, C_{Tp}-1), 109.4 (2CH₂, C_{Tp}-9), 94.3 (2C, C≡C), 89.1 (2C, C≡C), 76.0 (2CH, C_{Tp}-2), 70.2 (2CH₂, CH₂O), 35.3 (CH, C_{Tp}-4), 34.2 (2CH₂, C_{Tp}-5), 33.7 (2CH₂, C_{Tp}-3), 22.7 (2CH₃, C_{Tp}-10), 20.5 (2CH₃, C_{Tp}-7); HRMS (ESI): m/z calculado para C₃₈H₄₀O₂ 528.3028; encontrado 528.3027.

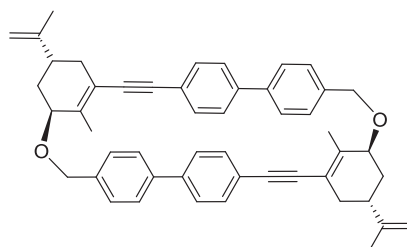
Síntesis de III.82



Según el método general, el complejo de cobalto se preparó a partir de **III.81** (41.5 mg, 0.12 mmol) y $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (59.5 mg, 0.17 mmol) en DCM (9 mL), tras 15 h de agitación a temperatura ambiente. A continuación, se adiciona gota a gota una disolución de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (22 μL , 0.17 mmol) en DCM anhidro (2.5 mL) a -20°C . La mezcla de reacción se agita durante 15 min., obteniéndose tras cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt 95:5 a 8:2) 49.6 mg (68%) de **III.82** puro como un aceite marrón oscuro.

IR (KBr) ν_{max} 3435, 2961, 2927, 2857, 2086, 2050, 2021, 1490, 1081, 516 cm^{-1} ; ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.57 (d, $J = 7.3$ Hz, 4H, H_{Ar}), 7.48 (d, $J = 7.3$ Hz, 4H, H_{Ar}), 7.42 (d, $J = 7.3$ Hz, 4H, H_{Ar}), 7.35 (d, $J = 6.5$ Hz, 4H, H_{Ar}), 5.50 (d, $J = 5.5$ Hz, 4H, $\text{H}_{\text{Tp-9}}$), 4.80 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H, CH_2O), 4.30 (d, $J = 12.1$ Hz, 2H, CH_2O), 3.74 (s ancho, 2H, $\text{H}_{\text{Tp-2}}$), 2.65-1.26 (m, 10H, $\text{H}_{\text{Tp-4}}$, $\text{H}_{\text{Tp-3}}$, $\text{H}_{\text{Tp-5}}$), 2.02 (s, 6H, CH_3 , $\text{H}_{\text{Tp-7}}$), 1.28 (s, 6H, CH_3 , $\text{H}_{\text{Tp-10}}$); ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ 199.7 (2C, C=O), 199.1 (2C, C-8), 140.1 (2C, C_{Ar}), 139.2 (2C, C_{Ar}), 138.4 (2C, C_{Ar}), 137.0 (2C, C_{Ar}), 133.9 (2C, C-1), 130.9 (4CH, C_{Ar}), 130.5 (2C, C-6), 130.0 (4CH, C_{Ar}), 126.8 (4CH, C_{Ar}), 126.7 (4CH, C_{Ar}), 109.0 (2CH₂, C-9), 93.7 (2C, C \equiv C), 91.7 (2C, C \equiv C), 73.2 (2CH, C-2), 70.7 (2CH₂, CH_2O), 39.4 (2CH₂, C-3), 37.2 (2CH, C-4), 31.6 (2CH₂, C-5), 21.4 (2CH₃, C-10), 20.1 (2CH₃, C-7).

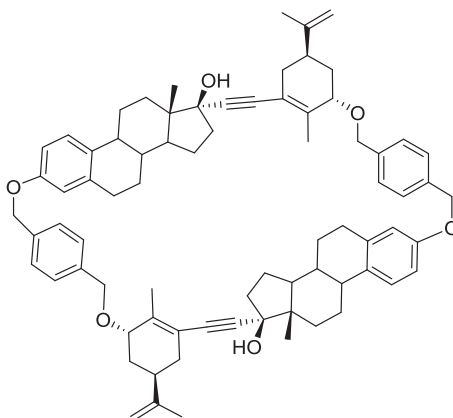
Síntesis de III.83



Siguiendo el procedimiento general A para la descomplejación de cobalto, a una disolución del macrociclo **III.82** (169 mg, 0.13 mmol) en 27 mL de THF se adiciona TBAF·3H₂O (425.6 mg, 1.35 mmol) y el crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt 95:5 a 8:2), obteniéndose 46.6 mg (53%) de **III.83** puro como un sirupo incoloro.

$[\alpha]_D^{22} + 0.1$ (c 1.83, CHCl₃); IR (KBr) ν_{\max} 3435, 2920, 2851, 1702, 1643, 1604, 1074, 815 cm⁻¹; ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.44 (d, J = 7.9 Hz, 4H, H_{Ar}), 7.37 (d, J = 7.9 Hz, 4H, H_{Ar}), 7.21 (d, J = 7.9 Hz, 4H, H_{Ar}), 7.07 (d, J = 7.9 Hz, 4H, H_{Ar}), 5.15 y 4.54 (sist. AB, J = 15.1 Hz, 4H, CH₂O), 4.82 (m, 4H, H_{Tp}-9), 3.99 (s, 2H, H_{Tp}-2), 3.09 (s ancho, 2H, H_{Tp}-4), 2.60–1.15 (m, 20H); ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 148.7 (2C, C_{Tp}-8), 140.7, 140.6 (4C, C_{Ar}, C_{Tp}-1), 139.7 (2C, C_{Ar}), 139.1 (2C, C_{Ar}), 131.4 (4CH, C_{Ar}), 127.4 (4CH, C_{Ar}), 126.9 (4CH, C_{Ar}), 126.1 (4CH, C_{Ar}), 122.1 (2C, C_{Ar}), 119.7 (2C, C_{Tp}-6), 109.4 (2CH₂, C_{Tp}-9), 94.0 (2C, C≡C), 90.2 (2C, C≡C), 76.8 (2CH, C_{Tp}-2), 70.7 (2CH₂, CH₂O), 35.7 (2CH, C_{Tp}-4), 34.3, 34.1 (2CH₂, C_{Tp}-5), 29.7 (2CH₂, C_{Tp}-3), 21.9 (2CH₃, C_{Tp}-10), 20.6 (2CH₃, C_{Tp}-7); HRMS (ESI): m/z calculado para C₅₀H₄₈O₂ 680.3654; encontrado 680.3642.

Síntesis de III.89a

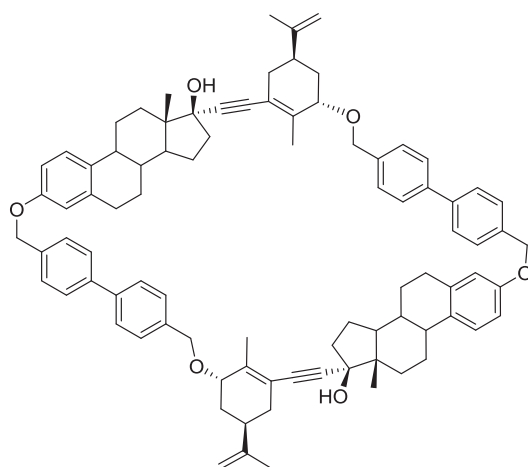


Según el método general, el complejo de cobalto se preparó a partir de **III.85a** (50.0 mg, 0.09 mmol) y $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (45.1 mg, 0.13 mmol) en DCM (5 mL), tras 15 h de agitación a temperatura ambiente. A continuación, se adiciona gota a gota $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (38.1 μL , 0.31 mmol) a -50°C . La mezcla de reacción se agita durante 30 min., obteniéndose el macrociclo **III.89a**- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ como un aceite marrón oscuro (95.1 mg). A continuación, se disuelve el crudo de reacción en THF (9 mL) y se adiciona un exceso de I_2 (101.3 mg, 0.40 mmol), según el procedimiento general B para la descomplejación de cobalto, obteniéndose tras cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/ AcOEt 9:1 a 7:3) 13.3 mg (28%, dos etapas) de **III.89a** puro como un sólido blanco.

P. f. = $225\text{--}227^\circ\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{24} + 44.3$ (c 0.58, CHCl_3); IR (KBr) ν_{max} 3436, 2928, 2860, 1609, 1499, 1231, 1042 cm^{-1} ; ^1H -RMN (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ 7.39 (d, $J = 8.2$ Hz, 4H, H_{Ar}), 7.34 (d, $J = 8.2$ Hz, 4H, H_{Ar}), 7.13 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{Est}}-1$), 6.69 (dd, $J = 8.6, 2.6$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{Est}}-2$), 6.65 (d, $J = 2.6$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{Est}}-4$), 4.98 y 4.92 (sist AB, $J = 11.6$ Hz, 4H, OCH_2Ar), 4.75 (m, 2H, $\text{H}_{\text{Tp}}-9_{\text{B}}$), 4.74 (m, 2H, $\text{H}_{\text{Tp}}-9_{\text{A}}$), 4.70 y 4.31 (sist. AB, $J = 12.0$ Hz, 4H, CH_2OTp), 3.74 (s ancho, 2H, $\text{H}_{\text{Tp}}-2$), 2.81 (m, 4H, $\text{H}_{\text{Est}}-6$), 2.44 (m, 2H, $\text{H}_{\text{Tp}}-4$), 2.31-2.23 (m, 6H), 2.15-2.09 (m, 4H), 2.03-1.65 (13H), 1.76 (s, 6H, CH_3 , $\text{C}_{\text{Tp}}-7$), 1.74 (s, 6H, CH_3 , $\text{C}_{\text{Tp}}-10$), 1.47-1.22 (m,

13H), 0.86 (s, 6H, H_{Est}-18); ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ 156.6 (2C, C_{Est}-3), 148.7 (2C, C_{Tp}-8), 138.3 (2C, C_{Ar}), 137.9 (2C, C_{Est}-5), 137.8 (2C, C_{Ar}), 136.9 (2C, C_{Tp}-1), 132.5 (2C, C_{Est}-10), 128.6 (4CH, C_{Ar}), 127.3 (4CH, C_{Ar}), 126.2 (2CH, C_{Est}-1), 118.9 (2C, C_{Tp}-6), 114.4 (2CH, C_{Est}-4), 112.5 (2CH, C_{Est}-2), 109.2 (2CH₂, C_{Tp}-9), 96.2 (2C, C≡C), 85.5 (2C, C≡C), 80.1 (2C, C_{Est}-17), 74.6 (2CH, C_{Tp}-2), 70.7 (2CH₂, CH₂OTp), 69.6 (2CH₂, OCH₂Ar), 49.6 (2CH, C_{Est}-14), 47.4 (2C, C_{Est}-13), 43.9 (2CH, C_{Est}-9), 39.2 (2CH, C_{Tp}-4), 39.0 (2CH₂, C_{Est}-16), 35.6 (2CH, C_{Est}-8), 35.4 (2CH₂, C_{Tp}-5), 32.9 (2CH₂, C_{Est}-12), 31.0 (2CH₂, C_{Tp}-3), 29.8 (2CH₂, C_{Est}-6), 27.2 (2CH₂, C_{Est}-7), 26.2 (2CH₂, C_{Est}-11), 22.6 (2CH₂, C_{Est}-15), 20.8 (2CH₃, C_{Tp}-10), 19.7 (2CH₃, C_{Tp}-7), 12.8 (2CH₃, C_{Est}-18); MS (MALDI): *m/z* 1135.6 [M+K]⁺, 1119.7 [M+Na]⁺, 417.5 [M+H-H₂O]⁺.

Síntesis de III.89b

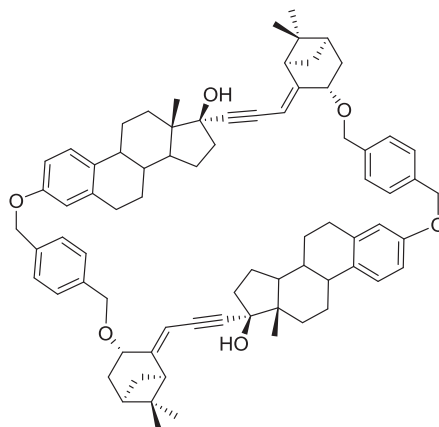


Según el método general, el complejo de cobaltose preparó a partir de **III.85b** (46.9 mg, 0.07 mmol) y Co₂(CO)₈ (36.4 mg, 0.11 mmol) en DCM (10 mL), tras 15 h de agitación a temperatura ambiente. A continuación, se adiciona gota a gota BF₃·OEt₂ (32 μL, 0.26 mmol) a – 50 °C. La mezcla de reacción se agita durante 30 min., obteniéndose el macrociclo **III.89b**-Co₂(CO)₆ como un

aceite marrón oscuro (108.7 mg). A continuación, se disuelve el crudo de reacción en THF (10 mL) y se adiciona un exceso de I_2 (91.4 mg, 0.36 mmol), según el procedimiento general B para la descomplejación de cobalto, obteniéndose tras cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt 9:1 a 7:3) 31.9 mg (70%, dos etapas) de **III.89b** puro como un sólido blanco.

P. f. = descompone por encima de 200 °C; $[\alpha]_D^{24} + 44.3$ (c 1.20, $CHCl_3$); IR (KBr) ν_{max} 3436, 2928, 2861, 1609, 1499, 1252, 1044, 804 cm^{-1} ; 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.62 (d, $J = 8.2$ Hz, 4H, H_{Ar}), 7.59 (d, $J = 8.2$ Hz, 4H, H_{Ar}), 7.49 (d, $J = 8.2$ Hz, 4H, H_{Ar}), 7.44 (d, $J = 8.2$ Hz, 4H, H_{Ar}), 7.23 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_{Est-1}), 6.82 (dd, $J = 8.6, 2.6$ Hz, 2H, H_{Est-2}), 6.75 (d, $J = 2.6$ Hz, 2H, H_{Est-4}), 5.02 (s, 4H, OCH_2Ar), 4.80 (m, 4H, H_{Tp-9}), 4.77 y 4.39 (sist. AB, $J = 12.0$ Hz, 4H, CH_2OTp), 3.84 (s ancho, 2H, H_{Tp-2}), 2.81 (m, 4H, H_{Est-6}), 2.51 (td, $J = 11.3, 4.6$ Hz, 2H, H_{Tp-4}), 2.37-2.18 (m, 11H), 2.09-1.71 (m, 10H), 1.80 (s, 6H, CH_3 , H_{Tp-7}), 1.90 (s, 6H, CH_3 , H_{Tp-10}), 1.61-1.27 (m, 15H), 0.92 (s, 6H, H_{Est-18}); ^{13}C -RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ 156.8 (2C, C_{Est-3}), 148.7 (2C, C_{Tp-8}), 140.5 (2C, C_{Ar}), 140.4 (2C, C_{Ar}), 138.6 (2C, C_{Ar}), 138.1 (2C, C_{Est-5}), 137.4 (2C, C_{Ar}), 136.1 (2C, C_{Tp-1}), 132.5 (2C, C_{Est-10}), 129.0 (4CH, C_{Ar}), 128.2 (4CH, C_{Ar}), 127.3 (4CH, C_{Ar}), 127.2 (4CH, C_{Ar}), 126.4 (2CH, C_{Est-1}), 118.9 (2C, C_{Tp-6}), 114.4 (2CH, C_{Est-4}), 112.6 (2CH, C_{Est-2}), 109.3 (2CH₂, C_{Tp-9}), 96.2 (2C, $C\equiv C$), 85.8 (2C, $C\equiv C$), 80.4 (2C, C_{Est-17}), 75.1 (2CH, C_{Tp-2}), 70.9 (2CH₂, CH_2OTp), 69.8 (2CH₂, OCH_2Ar), 49.6 (2CH, C_{Est-14}), 47.5 (2C, C_{Est-13}), 44.0 (2CH, C_{Est-9}), 39.3 (2CH, C_{Tp-4}), 39.2 (2CH₂, C_{Est-16}), 35.6 (2CH, C_{Est-8}), 35.5 (2CH₂, C_{Tp-5}), 32.9 (2CH₂, C_{Est-12}), 31.0 (2CH₂, C_{Tp-3}), 30.0 (2CH₂, C_{Est-6}), 27.3 (2CH₂, C_{Est-7}), 26.3 (2CH₂, C_{Est-11}), 22.7 (2CH₂, C_{Est-15}), 20.9 (2CH₃, C_{Tp-10}), 19.9 (2CH₃, C_{Tp-7}), 12.9 (2CH₃, C_{Est-18}); HRMS (MALDI) m/z calculado para $C_{88}H_{96}NaO_6$ 1271.7099; encontrado 1271.7109.

Síntesis de III.90a

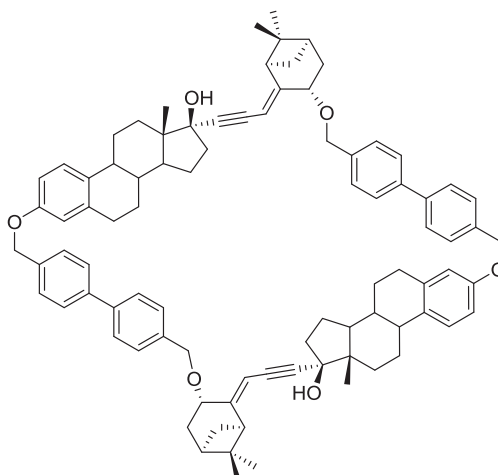


Según el método general, el complejo de cobalto se preparó a partir de **III.86a** (50.2 mg, 0.09 mmol) y $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (45.5 mg, 0.13 mmol) en DCM (5 mL), tras 15 h de agitación a temperatura ambiente. A continuación, se adiciona gota a gota $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (38.0 μL , 0.31 mmol) a -50°C . La mezcla de reacción se agita durante 30 min., obteniéndose el macrociclo **III.90a**- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ como un aceite marrón oscuro (133.6 mg). A continuación, se disuelve el crudo de reacción en THF (12.6 mL) y se adiciona un exceso de I_2 (121.8 mg, 0.48 mmol), según el procedimiento general B para la descomplejación de cobalto, obteniéndose tras cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt 9:1 a 7:3) 24.1 mg (40%, dos etapas) de **III.90a** puro como un sólido blanco.

P. f. = $260\text{--}262^\circ\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{24} - 4.9$ (c 0.94, CHCl_3); IR (KBr) ν_{max} 3436, 2929, 2867, 1610, 1498, 1233, 1046 cm^{-1} ; ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H, H_{Ar}), 7.32 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H, H_{Ar}), 7.14 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{Est-1}}$), 6.69 (dd, $J = 8.6, 2.6$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{Est-2}}$), 6.56 (d, $J = 2.6$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{Est-4}}$), 5.49 (s, 2H, $\text{H}_{\text{Tp-10}}$), 5.15 (d, $J = 16.0$ Hz, 4H, OCH_2Ar), 4.58 y 4.46 (sist. AB, $J = 12.0$ Hz, 4H, CH_2OTp), 3.96 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{Tp-3}}$), 3.10 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{Tp-1}}$), 2.76 (m, 4H, $\text{H}_{\text{Est-6}}$), 2.34-1.96 (m, 17H), 1.91-1.22 (m, 21H), 1.31 (s, 6H, CH_3 , $\text{H}_{\text{Tp-8}}$), 0.89 (s, 6H, $\text{H}_{\text{Est-18}}$), 0.66 (s, 6H, $\text{H}_{\text{Tp-9}}$); ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 156.1 (2C, $\text{C}_{\text{Est-3}}$),

155.2 (2C, C_{Tp}-2), 137.8 (2C, C_{Ar}), 137.8 (2C, C_{Ar}), 137.1 (2C, C_{Est}-5), 132.5 (2C, C_{Est}-10), 127.8 (4CH, C_{Ar}), 126.5 (4CH, C_{Ar}), 126.4 (2CH, C_{Est}-1), 114.8 (2CH, C_{Est}-4), 112.7 (2CH, C_{Est}-2), 107.6 (2CH, C_{Tp}-10), 96.9 (2C, C≡C), 82.8 (2C, C≡C), 80.4 (2C, C_{Est}-17), 73.7 (2CH, C_{Tp}-3), 69.1 (4CH₂, OCH₂), 49.6 (2CH, C_{Est}-14), 47.6 (2CH, C_{Tp}-1), 47.5 (2C, C_{Est}-13), 43.7 (2CH, C_{Est}-9), 42.8 (2C, C_{Tp}-7), 39.8 (2CH, C_{Tp}-5), 39.4 (2CH, C_{Est}-8), 39.0 (2CH₂, C_{Est}-16), 32.8 (4CH₂, C_{Est}-12, C_{Tp}-4), 29.9 (2CH₂, C_{Est}-6), 27.1 (2CH₂, C_{Tp}-6), 26.4 (2CH₂, C_{Est}-7), 26.2 (2CH₃, C_{Tp}-8), 26.1 (2CH₂, C_{Est}-11), 22.7 (2CH₂, C_{Est}-15), 21.6 (2CH₃, C_{Tp}-9), 12.8 (2CH₃, C_{Est}-18); MS (MALDI) m/z 1135.6 [M+K]⁺, 1119.7 [M+Na]⁺.

Síntesis de III.90b



Según el método general, el complejo de cobalto se preparó a partir de **III.86b** (70.0 mg, 0.11 mmol) y Co₂(CO)₈ (56.1 mg, 0.16 mmol) en DCM (15 mL), tras 15 h de agitación a temperatura ambiente. A continuación, se adiciona gota a gota BF₃·OEt₂ (47 µL, 0.38 mmol) a – 50 °C. La mezcla de reacción se agita durante 30 min., obteniéndose el macrociclo **III.90b**- Co₂(CO)₆ como un aceite marrón oscuro (143.9 mg). A continuación, se disuelve el crudo de reacción en THF (15 mL) y se adiciona un exceso de I₂ (120.3 mg, 0.47 mmol),

según el procedimiento general B para la descomplejación de cobalto, obteniéndose tras cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt 9:1 a 7:3) 35.0 mg (51%, dos etapas) de **III.90b** puro como un sólido blanco.

P. f. = descompone por encima de 205 °C; $[\alpha]_D^{24} + 0.6$ (c 1.29, CHCl₃); IR (KBr) ν_{\max} 3437, 2929, 2866, 1610, 1499, 1252, 1023, 803 cm⁻¹; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 8H, H_{Ar}), 7.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H, H_{Ar}), 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H, H_{Ar}), 7.15 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_{Est}-1), 6.72 (dd, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 2H, H_{Est}-2), 6.63 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H, H_{Est}-4), 5.51 (s, 2H, H_{Tp}-10), 5.13 (s, 4H, OCH₂Ar), 4.59 y 4.48 (sist. AB, *J* = 11.8 Hz, 4H, CH₂OTp), 4.01 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, H_{Tp}-3), 3.11 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H, H_{Tp}-1), 2.78 (m, 4H, H_{Est}-6), 2.25-2.04 (m, 10H), 1.97-1.88 (m, 6H), 1.81-1.53 (m, 12H), 1.41-1.15 (m, 8H), 1.30 (s, 6H, H_{Tp}-8), 0.86 (s, 6H, H_{Est}-18), 0.66 (s, 6H, H_{Tp}-9); ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 156.2 (2C, C_{Est}-3), 155.1 (2C, C_{Tp}-2), 140.1 (2C, C_{Ar}), 139.9 (2C, C_{Ar}), 137.9 (2C, C_{Est}-5), 137.6 (2C, C_{Ar}), 136.6 (2C, C_{Ar}), 132.6 (2C, C_{Est}-10), 128.2 (4CH, C_{Ar}), 127.2 (4CH, C_{Ar}), 127.1 (4CH, C_{Ar}), 126.9 (4CH, C_{Ar}), 126.4 (2CH, C_{Est}-1), 114.7 (2CH, C_{Est}-4), 112.7 (2CH, C_{Est}-2), 107.7 (2CH, C_{Tp}-10), 97.0 (2C, C \equiv C), 82.5 (2C, C \equiv C), 80.2 (2C, C_{Est}-17), 74.0 (2CH, C_{Tp}-3), 69.3, 69.2 (4CH₂, OCH₂Ar, CH₂OTp), 49.6 (2CH, C_{Est}-14), 47.5 (2CH, C_{Tp}-1), 47.5 (2C, C_{Est}-13), 43.7 (2CH, C_{Est}-9), 42.6 (2C, C_{Tp}-7), 39.8 (2CH, C_{Tp}-5), 39.3 (2CH, C_{Est}-8), 38.8 (2CH₂, C_{Est}-16), 32.8, 32.7 (4CH₂, C_{Est}-12, C_{Tp}-4), 29.8 (2CH₂, C_{Est}-6), 27.1 (2CH₂, C_{Tp}-6), 26.4 (2CH₂, C_{Est}-7), 26.2 (2CH₂, C_{Est}-11), 26.1 (2CH₃, C_{Tp}-8), 22.7 (2CH₂, C_{Est}-15), 21.6 (2CH₃, C_{Tp}-9), 12.8 (2CH₃, C_{Est}-18); HRMS (MALDI) *m/z* calculado para C₈₈H₉₆NaO₆ 1271.7099; encontrado 1271.7086.

Referencias

1. Nicholas, K. M.; Pettit, R. *J. Organomet. Chem.* **1972**, *44*, C21.
2. Algunos ejemplos representativos: (a) Saha, M.; Nicholas, K. M. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 417. (b) Nicholas, K. M.; Siegel, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4999. (c) Magnus, P.; Pitterna, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 541. (d) Nakamura, T.; Matsui, T.; Tanino, K.; Kuwajima, I. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3032. (e) Hosokawa, S.; Isobe, M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 37. (f) Clays: Pinacho Crisóstomo, F. R.; Carrillo, R.; Martín, T.; Martín, V. S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2829.
3. Algunas revisiones bibliográficas sobre la reacción de Nicholas: (a) Nicholas, K. M. *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 207. (b) Caffyn, A. J. M.; Nicholas, K. M. *In Comprehensive Organometallic Chemistry II*, Abel, E. W.; Stone, F. G. A.; Wilkinson, G.; Pergamon: Oxford, **1995**, Vol. 12; pág. 685-702. (c) Went, M. *Adv. Organomet. Chem.* **1997**, *41*, 69. (d)

- Fletcher, A. J.; Christie, S. D. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1657. (e) Green, J. R. *Curr. Org. Chem.* **2001**, 5, 809. (f) Müller, T. J. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2021; (g) Teobald, B. J. *Tetrahedron* **2002**, 58, 4133.
4. Khun, O.; Rau, D.; Mayr, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 900.
 5. (a) Schilling, B. E. R.; Hoffmann, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 6274. (b) D'Agostino, M. F.; Frampton, C. S.; McGlinchey, M. J. *J. Organomet. Chem.* **1990**, 394, 145.
 6. (a) Ott, I.; Schmidt, K.; Kircher, K.; Schumacher, P.; Wiglenda, T.; Gust, R. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 622. (b) Ott, I.; Kircher, B.; Gust, R. *J. Inorg. Biochem.* **2004**, 98, 485. (c) Jung, M.; Kerr, D. E.; Senter, P. D. *Arch. Pharmazie* **1997**, 330, 173.
 7. (a) Osella, D.; Galeotti, F.; Cavigliolo, G.; Nervi, C.; Hardcastle, K. I.; Vessièrès, A.; Jaouen, G. *Helv. Chim. Acta* **2002**, 85, 2918. (b) Jaouen, G.; Vessièrès, A.; Butler, I. S. *Acc. Chem. Res.* **1993**, 26, 361.
 8. Djurdjevic, S.; Yang, F.; Green, J. R. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 8241.
 9. (a) Pérez-Ramírez, B.; Gorbunoff, M. J.; Timasheff, S. N. *Biochemistry* **1998**, 37, 1646. (b) Büttner, F.; Bergemann, S.; Guénard, D.; Gust, R.; Seitz, G.; Thoret, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 3497. (c) Nakagawa-Goto, K.; Jung, M. K.; Hamel, E.; W. C.-C.; Bastow, K. F.; Brossi, A.; Ohta, S.; Lee, K.-H. *Heterocycles* **2005**, 65, 541.
 10. Went, M. J. *Adv. Organomet. Chem.* **1997**, 41, 69.
 11. Jamison, T. F.; Shambayati, S.; Crowe, W. E.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 4353.
 12. Ionóforos de tipo poliéter: (a) Dutton, C. J.; Banks, B. J.; Cooper, C. B. *Nat. Prod. Rep.* **1995**, 12, 165. Ionóforos derivados de escualeno: (b) Fernández, J. J.; Souto, M. L.; Norte, M. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, 17, 235. Poliéteres de tipo escalera: (c) Rein, K. S.; Borrone, J. *Comp. Biochem.*

- Physiol. Part B* **1999**. (d) Vilotijevic, I.; Jamison, T. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 5250.
13. Ortega, N.; Martín, V. S.; Martín, T. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6660.
 14. Rodríguez-López, J.; Crisóstomo, F. P.; Ortega, N.; López-Rodríguez, M.; Martín, V. S.; Martín, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 3659.
 15. Suzuki, T.; Suzuki, M.; Furusaki, A.; Matsumoto, T.; Kato, A.; Imanaka, Y.; Kurosawa, E. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1329.
 16. Hernández, J. N.; Ramírez, M. A.; Rodríguez, M. L.; Martín, V. S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2349.
 17. Álvaro, E.; de la Torre, M. C.; Sierra, M. A. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6403.
 18. Guo, R.; Green, J. R. *Chem. Commun.* **1999**, 2503.
 19. (a) Hope-Weeks, L. J.; Mays, M. J.; Woods, A. D. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2002**, 1812. Para el empleo de otros ditioles como nucleófilos, ver: (b) Davies, J. E.; Hope-Weeks, L. J.; Mays, M. J.; Raithby, P. R. *Chem. Commun.* **2000**, 1411. (c) Amouri, H.; da Silva, C.; Maléziex, R.; Andrés, R.; Vaissermann, J.; Gruselle, M. *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 5053. Para el empleo de amino-tiofenoles como nucleófilos, ver: (d) Golovko, V. B.; Mays, M. J.; Solan, G. A. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 4985.
 20. Hope-Weeks, L. J.; Mays, M. J.; Solan, G. A. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 3101.
 21. Atkinson, R. C. J.; Hope-Weeks, L. J.; Mays, M. J.; Solan, G. A. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 2076.
 22. Golovko, V. B.; Mays, M. J.; Solan, G. A. *Polyhedron* **2008**, *27*, 167.
 23. Golovko, V. B.; Mays, M. J.; Solan, J. A. *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 2683.
 24. Este tipo de macrociclos es interesante debido a su capacidad de autoensamblaje y para formar complejos metálicos: (a) Youngs, W. J.; Tessier, C. A.; Bradshaw, J. D. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 3153. (b) Nakamura, K.; Okubo, H.; Yamaguchi, M. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1097.

- Como precursores de fulerenos: (c) Tobe, Y.; Furukawa, R.; Sonoda, M.; Wakabayashi, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 4072. (d) Tobe, Y.; Nakagawa, N.; Kishi, J.; Sonoda, M.; Naemura, K.; Wakabayashi, T.; Shida T.; Achiba, Y. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 3629. (e) Rubin, Y.; Parker, T. C.; Pastor, S. J.; Jalisatgi, S.; Boulle C.; Wilkins, C. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 1226. (f) Faust, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 2825.
25. (a) Guo, R.; Green, J. R. *Chem. Commun.* **1999**, 2503. (b) Gibe, R.; Green, J. R. *Chem. Commun.* **2002**, 1550.
26. Para compuestos análogos y sus propiedades, ver: (a) Bodwell, G. J.; Li, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 3261. (b) Black, D. S.; Craig, D. C.; Rezaie, R. *Chem. Commun.* **2002**, 810. (c) Raehm, L.; Hamilton, D. G.; Sanders, J. K. M. *Synlett* **2002**, 1743.
27. Gibe, R.; Green, J. R.; Davidson, G. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1003.
28. Álvaro, E.; de la Torre, M. C.; Sierra, M. A. *Chem. Commun.* **2006**, 985.
29. En el apartado III.2 de esta Memoria se completará el estudio de la síntesis de macrociclos basados en estructuras terpénicas.
30. La estereoquímica de la adición del nucleófilo, y la estereoquímica del doble enlace exocíclico se determinaron mediante experimentos N.O.e, irradiando el hidrógeno H_{Tp-3}, en el producto de reacción. Álvaro, E.; de la Torre, M. C.; Sierra, M. A. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6403.
31. Estas mismas características se habían observado en el caso de los macrociclos **III.57** y **III.58** sintetizados previamente por nosotros. Álvaro, E.; de la Torre, M. C.; Sierra, M. A. *Chem. Commun.* **2006**, 985.
32. Para una revisión sobre la obtención y propiedades de la (R)-(-)-carvona ver: Carvalho, C. C. C. R.; da Fonseca, M. M. R. *Food Chemistry* **2006**, *95*, 413.
33. Montenegro, H. E.; Ramírez-López, P.; de la Torre, M. C.; Asenjo, M.; Sierra, M. A. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3798.

34. Zhao, L.; Burnell, D. J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 3291.
35. Valderas, C.; de la Torre, M. C.; Fernández, I.; Muñoz, M. P.; Sierra, M. A. *Organometallics*, **2013**, 32, 951.
36. Aunque la reacción de Nicholas de **III.75** en medio ácido de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ conduce a **III.74** como mezcla de epímeros en el carbono C-2, en la reacción de macrociclación solamente se aisló un único regio y diastereoisómero.
37. Jones, G. B.; Wright, J. M.; Rush, T. M.; Plourde, G. W., II; Kelton, T. F.; Mathews, J. E.; Huber, R. S.; Davidson, J. P. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 9379.
38. Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 3769.
39. Los espectros de ^1H - y ^{13}C -RMN son análogos a los del derivado **III.71**, confirmando que la adición del acetiluro de litio a la cetona se produce por la cara opuesta al grupo isopropenilo.
40. Los espectros de RMN y los análisis de masas de alta resolución son compatibles con las estructuras que se proponen.
41. Tietze, L. F.; Bell, H. P.; Chandrasekhar, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, 42, 3996.
42. Síntesis orientada a la diversidad (DOS): (a) Schreiber, S. L. *Science* **2000**, 287, 1964, (b) Burke, M. D.; Schreiber, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 46. (c) Cordier, C.; Morton, D.; Murrison, S.; Nelson, A.; O'Leary-Steele, C. *Nat. Prod. Rep.* **2008**, 25, 719. (d) Nielsen, T. E.; Schreiber, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 48.
43. Los datos espectrométricos de masas obtenidos para los macrociclos **III.89a-b** mediante la técnica MALDI-TOF, establece que están constituidos por dos fragmentos de producto de partida (**III.85a-b**). Por lo tanto, proponemos una estructura dimérica para los macrociclos **III.90a-b** en la reacción de Nicholas. Así en el espectro de masas para el macrociclo **III.89a** hay dos señales a m/z 1135.6 y 1119.7, que se

atribuye a los iones $[M+K]^+$ y $[M+Na]^+$ y en el espectro de masas del macrociclo **III.89b** hay una señal a m/z 1271.71, que se atribuye al ion $[M+Na]^+$.

44. Kimball, F. S.; Romero, F.A.; Ezzili, C.; Garfinkle, J.; Rayl, T. J.; Hochstatter, D. G.; Hwang, I.; Boger, D. L. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 937.
45. Conejo-García, A.; Pisani, L.; Núñez, M. C; Catto, M.; Nicolotti, O.; Leonetti, F.; Campos, J. M.; Gallo, M. A.; Espinosa, A.; Carotti, A. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 2627.

CAPÍTULO IV

***Estudio de las propiedades gelificantes de los compuestos
“click” basados en derivados de estrona***

IV.1. Introducción

La búsqueda de geles de bajo peso molecular (LMWGs) es actualmente un área de creciente interés debido a las propiedades físicas y a sus aplicaciones como transportadores de fármacos, en catálisis o como materiales avanzados.¹ Se han descrito diversos geles que estructuralmente se autoensamblan en redes entrelazadas en 3D a través de interacciones no covalentes, encerrando grandes volúmenes de fluidos orgánicos (organogeles) o agua (hidrogeles).² Sin embargo, a pesar de los logros de la química

¹ (a) Vintiloiu, A.; Leroux, J. C. *J. Controlled Rel.* **2008**, *125*, 179. (b) Jung, J. H.; Shinkai, S. *Top. Curr. Chem.* **2004**, *248*, 223. (c) Sangeetha, N. M.; Maitra, U. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 821. (d) Nagai, Y.; Unsworth, L. D.; Koutsopoulos, S.; Zhang, S. G. *J. Controlled Release* **2006**, *115*, 18. (e) Ajayaghosh, A.; Praveen, V. K.; Vijayakumar, C. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 109. (f) Banerjee, S.; Das, R. K.; Maitra, U. *J. Mater. Chem.* **2009**, *19*, 6649. (g) Tu, T.; Assenmacher, W.; Peterlik, H.; Weisbarth, R.; Nieger, M.; Dötz, K. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 6368.

² Para una revisión de LMWGs, véase: (a) Otsuni, E.; Kamaras, P.; Weiss, R. G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1324. (b) Terech, P.; Weiss, R. G. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 3133. (c) van Esch, J.

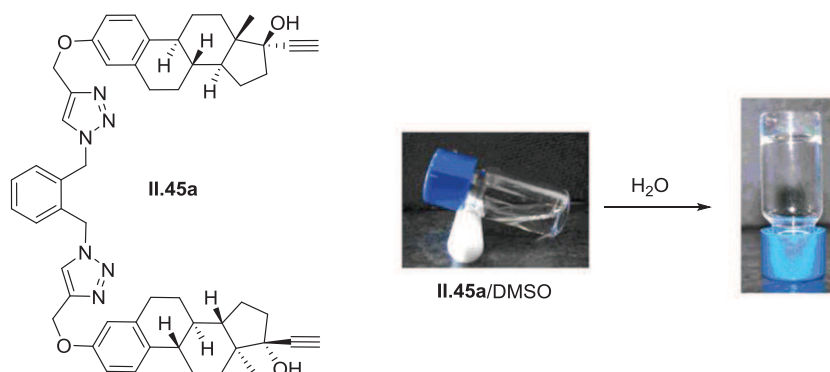
supramolecular en el control del autoensamblaje de moléculas pequeñas, los requisitos estructurales para estos LMWGs son poco conocidos. Por tanto, un objetivo interesante es establecer una relación racional entre la estructura molecular y la capacidad de gelificación.

Como se ha indicado en distintos lugares de esta Memoria, la química “click” se ha convertido en una herramienta versátil en diferentes áreas de investigación.³ Sin embargo, los ejemplos en los que esta metodología se aplica para la preparación de geles son escasos.⁴ Durante el trabajo de esta tesis doctoral observamos que algunos de los compuestos “click” derivados de esteroides, en concreto el compuesto derivado de etinilestradiol **II.45a**, formaba un material hinchable en DMSO/H₂O (Esquema IV.1). Este resultado nos llevó a iniciar un estudio más profundo de las propiedades gelificantes de estos compuestos.

H.; Feringa, B. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 2263 (d) Abdallah, D. J.; Weiss, R. G. *Adv. Mater.* **2000**, 12, 1237. (e) Gronwald, O.; Shinkai, S.; *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 4328. (f) Hanabusa, K. *Springer Ser. Mater. Sci.* **2004**, 78, 118. (g) Weiss, R. G.; Terech, P. *Molecular Gels: Materials with Self-Assembled Fibrillar Networks*; Springer: New York, 2006. (h) de Loos, M.; Feringa, B. L.; van Esch, J. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3615. (i) George, M.; Weiss, R. G.; *Acc. Chem. Res.* **2006**, 39, 489 y sus referencias.

³ Huisgen, R.; *Angew. Chem., int. Ed.* **1963**, 2, 565.

⁴ (a) Díaz, D. D.; Rajagopal, K.; Strable, E.; Schneider, J.; Finn, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 6056. (b) Díaz, D. D.; Cid, J. J.; Vázquez, P.; Torres, T. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 9261. (c) Crescenzi, V.; Cornelio, L.; Di Meo, C.; Nardecchia, S.; Lamanna, R.; *Biomacromolecules* **2007**, 8, 1844. (d) Tzokova, N.; Fernyhough, C. M.; Topham, P. D.; Sandon, N.; Adams, D. J.; Butler, M. F.; Armes, S. P.; Ryan, A. J. *Langmuir* **2009**, 25, 2479. (e) Park, S. M.; Lee, Y. S.; Kim, B. H. *Chem. Commun.* **2003**, 2912.



Esquema IV.1

En este capítulo se analizan las propiedades de gelificación de los compuestos derivados de estrona obtenidos en el capítulo II de esta Memoria. Se estudiarán los requerimientos estructurales para formar LMWGs y se variarán sistemáticamente los diferentes fragmentos de estos compuestos, con el objetivo de identificar los requisitos estructurales mínimos necesarios para la gelificación.

IV.2 Discusión de resultados

En primer lugar se estudiaron los diméros **II.45a** y **II.45c** derivados de etinilestradiol (Figura IV.1). Estos compuestos son capaces de gelificar en diferentes disolventes polares no próticos como DMSO, DMA, DMF y *N*-metilpirrolidina, en presencia de agua, calentando suavemente y enfriando posteriormente a temperatura ambiente. De esta manera se obtuvieron geles resistentes y transparentes con concentraciones de agente gelante inferiores al 1% en peso. Los geles se evaluaron en el momento de su formación y después de un día a temperatura ambiente, observándose que permanecían inalterados. Adicionalmente, se formaron geles con diferentes proporciones de disolvente orgánico-agua y se almacenaron durante meses sin mostrar signos de descomposición. Además, los geles tienen alta tolerancia a sales inorgánicas (NaCl), ácidos fuertes (HCl, HBr, H₂SO₄) y bases (NaOH 1M) ya que se forman en su presencia. La formación de estos geles es completamente

reversible. Así, se repitieron las fases de calentar-enfriar observándose tiempos de gelificación de tan solo unos minutos. Estos resultados son interesantes ya que, si bien los geles basados en colesterol y ácidos biliares se encuentran entre los primeros LMWGs descubiertos y se han utilizado durante décadas, el uso de derivados de estrona (**II.48**) simples y fáciles de preparar como agentes gelantes es desconocido.^{5,6}

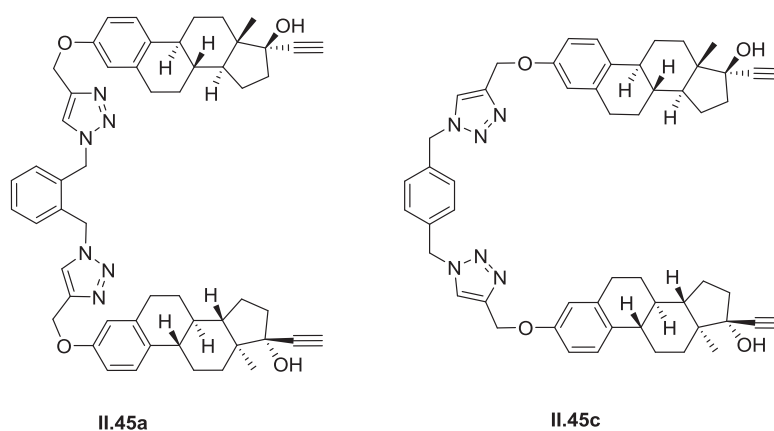


Figura IV.1

Una vez demostrada la capacidad de gelificación de los compuestos **II.45a** y **II.45c**, se estudió sistemáticamente el efecto de los diferentes fragmentos de estas moléculas anfifílicas en la capacidad gelante de las mismas, para entender los requisitos estructurales necesarios para formar los geles y su

⁵ Organogeles basados en colesterol: (a) Lin, Y. C.; Kachar, B.; Weiss, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5542. (b) Murata, K.; Aoki, M.; Suzuki, T.; Harada, T.; Kawabata, H.; Komori, T.; Ohseto, F.; Ueda, K.; Shinkai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6664. (c) Ostuni, E.; Kamaras, P.; Weiss, R. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1996**, *35*, 1324. (d) Jung, J. H.; Ono, Y.; Shinkai, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 1862. (e) Jung, J. H.; Kobayashi, H.; Masuda, M.; Shimizu, T.; Shinkai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8785. (f) Wang, R.; Geiger, C.; Chen, L.; Swanson, B.; Whitten, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2399.

⁶ Para una revisión de organogeles basados en ácidos biliares, ver: Babu, P.; Sangeetha, N. M.; Maitra, U. *Macromol. Symp.* **2006**, *241*, 60.

modo de agregación.⁷ La concentración crítica de gelificación (CGC) de los diferentes geles se determinó en DMSO/H₂O (3/1 v/v). Esta mezcla disolvente orgánico-agua proporciona el equilibrio (hidrofóbico-hidrofílico) para las condiciones óptimas de gelificación de los derivados de estrona.

En primer lugar se prepararon los compuestos **IV.1a** y **IV.1c**,⁸ que no llevan grupo etinilo en C-17, para determinar si dicho grupo afecta en la formación del gel. Los dímeros basados en estrona **IV.1a** y **IV.1c** gelificaron 2.3 mg/mL y 3 mg/mL de disolvente, respectivamente. Este comportamiento es ligeramente peor que el de **II.45a** y **II.45c**, que gelifican 1.5 mg/mL y 2.3 mg/mL, respectivamente. Por tanto, el triple enlace en C-17 no es crucial para el proceso de gelificación (Figura IV.2).

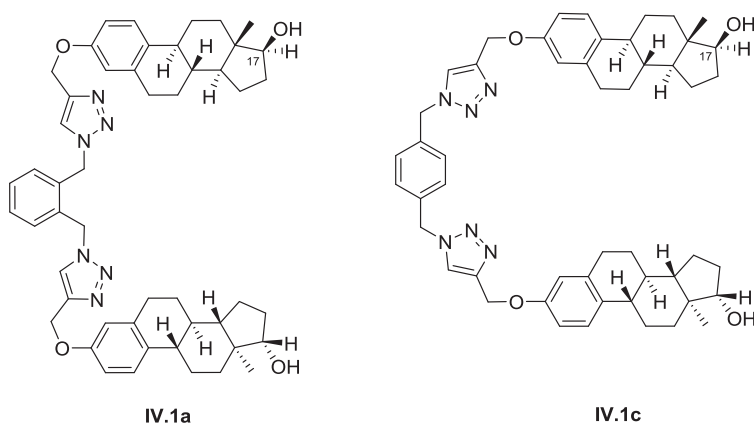


Figura IV.2: Influencia del grupo etinilo en C-17.

A continuación se estudió el efecto de los espaciadores. Los derivados **II.45e** y **II.45f**, con un espaciador no aromático, fueron ineficaces en el

⁷ Las estructuras diméricas basadas en estradiol se pueden equiparar a “bolas anfifílicas”, ver: Estroff, L. A.; Hamilton, A. D. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1201.

⁸ En el apartado IV.4 “*Parte experimental*” se describe la síntesis de los nuevos compuestos **IV.1-IV.9**.

proceso de gelificación, en cualquier disolvente orgánico-acuoso. Por tanto, el espaciador de naturaleza aromática es necesario para que se dé el proceso de gelificación (Figura IV.3).

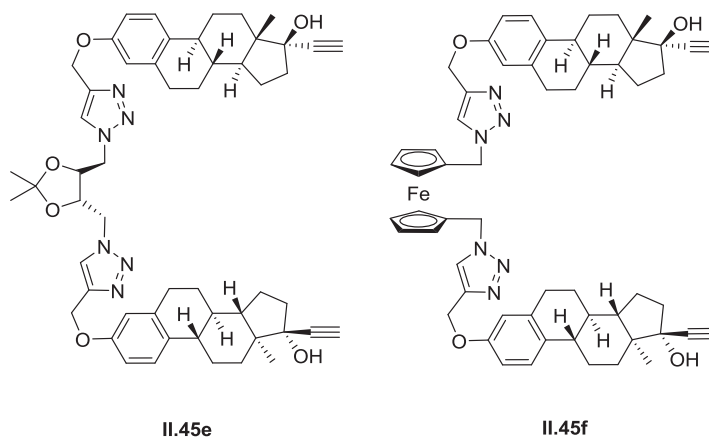
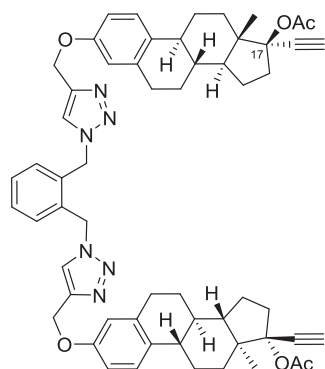
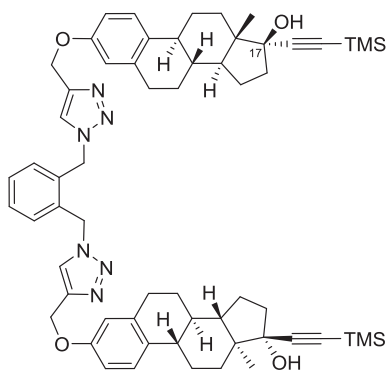


Figura IV.3: Influencia de la naturaleza del espaciador en el proceso de gelificación.

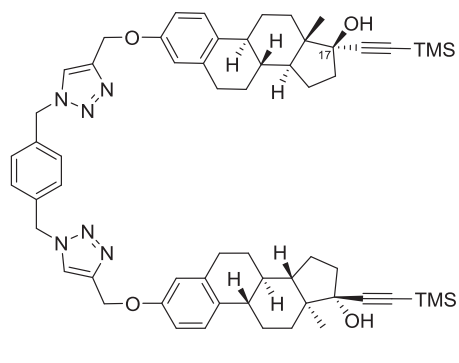
Por último, se comprobó que la ausencia del grupo hidroxilo libre en el dímero *o*-fenil bisacetilado **IV.2** y la ubicación de grupos voluminosos alquino-TMS en los dímeros **II.51a**, **II.51c**, **II.51e** y **II.51f** inhibe la gelificación, dando lugar a un precipitado. Por tanto, la presencia de un grupo hidroxilo libre en C-17 es fundamental en la formación de geles (Figura IV.4).



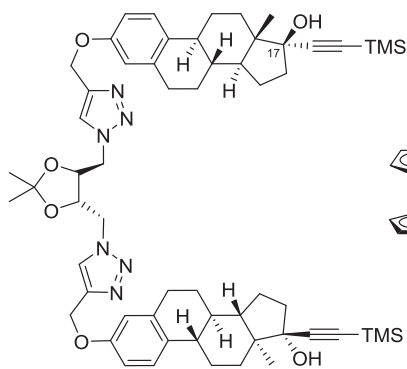
IV.2



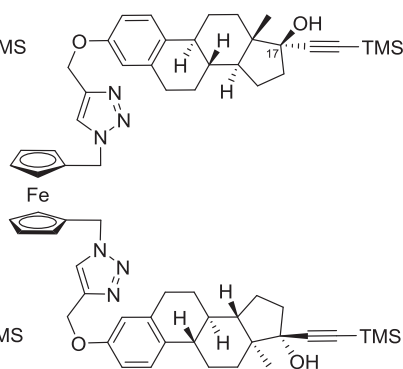
II.51a



II.51c



II.51e



II.51f

Figura IV.4: La ausencia del grupo hidroxilo libre en el carbono C-17 inhibe el proceso de gelificación.

Los resultados expuestos hasta aquí indican que para que se produzca gelificación es necesario que los compuestos dímeros tengan un espaciador aromático y un grupo hidroxilo libre en C-17. Además, ponen de manifiesto que sustituyentes voluminosos en el carbono C-17, como el grupo alquino-TMS inhibe el proceso de gelificación incluso en el caso de dímeros con espaciadores aromáticos (**II.51a** y **II.51c**).

El papel de las interacciones de apilamiento en la arquitectura de los geles se determinó estudiando el comportamiento de los dímeros **IV.1g** y **IV.1h**, que poseen en su estructura espaciadores aromáticos extendidos. Los derivados de bifenilo **IV.1g** (1.5 mg/mL) y fluoreno **IV.1h** (1.5 mg/mL), produjeron mejores valores de CGC que sus homólogos con un espaciador *p*-fenileno **II.45c** (2.3 mg/mL) y **IV.1c** (3 mg/mL) (Figura IV.5). Es decir, un aumento del carácter aromático del espaciador produce un aumento de la capacidad gelificante de los dímeros.

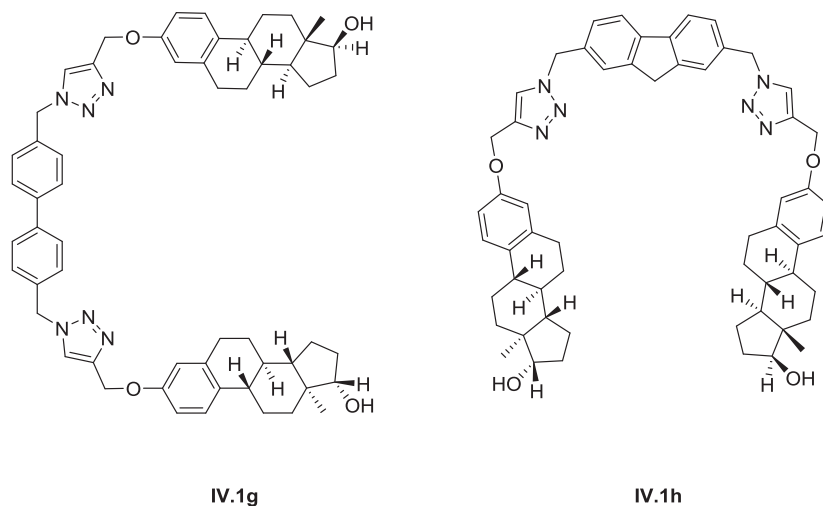
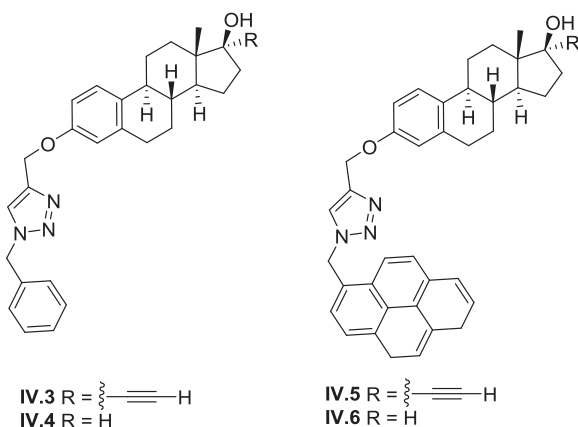


Figura IV.5: Influencia del carácter aromático del espaciador en el proceso de gelificación.



Py, ácido acético y dioxano, en concentraciones inferiores a 1 mg/mL (0.1% en peso), por lo que se puede considerar un “super-gel”.^{1g,9}

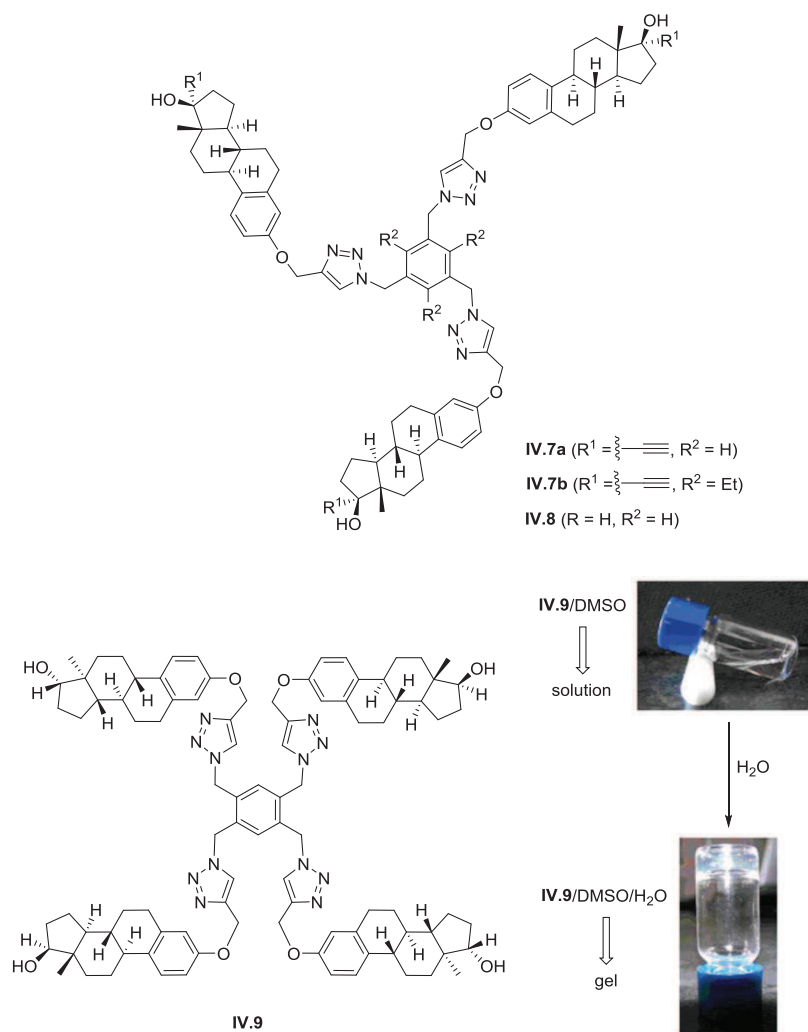


Figura IV.7: Efecto de la simetría de la molécula “click” en el proceso de gelificación.

⁹ (a) Klawonn, T.; Gansäuer, A.; Winkler, I.; Lauterbach, T.; Franke, D.; Nolte, R. J. M.; Feiters, M. C.; Börner, H.; Hentschel, J.; Dötz, K. H. *Chem. Commun.* **2007**, 1894. (b) Liu, J.; He, P.; Yan, J.; Fang, X.; Peng, J.; Liu, K.; Fang, Y. *Adv. Mater.* **2008**, 20, 2508.

Como conclusión de los experimentos anteriores se puede afirmar que la capacidad de gelificación de esta nueva familia de LWMGs depende de la simetría: las estructuras con simetría C_2 (dímeros y tetrámeros) basados en estrona se comportan como LWMGs, mientras que los monómeros y las estructuras con simetría C_3 (trímeros) no lo hacen.

Finalmente, se estudió el comportamiento térmico de los geles obtenidos a partir de los dímeros **II.45a**, **II.45c**, **IV.1a**, **IV.1c**, **IV.1g**, **IV.1h** y del tetrámero **IV.9**, en mezclas DMSO/H₂O y concentraciones del agente gelante entre 0.4 mg/mL y 8.0 mg/mL por el “método de la bola que cae”.¹⁰

En la Figura IV.8 se representa la temperatura de fusión del gel frente a la concentración de agente gelante. En todos los casos se observa que la estabilidad térmica de los geles preparados a diferentes concentraciones correlaciona bien con su valor de CGC y con su capacidad de gelificación. Es decir, los geles derivados de los dímeros **II.45a** y **II.45c**, con un anillo aromático como espaciador, y el grupo etinilo en C-17, presentan una temperatura de transición sol-gel (T_g) más elevada que sus análogos **IV.1a** y **IV.1c**, que carecen del grupo acetileno en C-17. Por otro lado, los geles con espaciadores *o*-fenileno **II.45a** y **IV.1a** presentan una menor variación de su T_g con la concentración, que sus análogos **II.45c** y **IV.1c** con espaciador *p*-fenileno. Finalmente, estos experimentos demuestran que la estabilidad térmica de los geles a una concentración dada aumenta cuando el espaciador es un sistema aromático extendido (comparar **IV.1g** y **IV.1h** con **IV.1c**). También se observa cómo los geles formados por el tetrámero **IV.9** son los que tienen una mayor estabilidad térmica en todo el rango de concentraciones (Figura IV.8).

¹⁰ Método de la bola que cae: Takahashi, A.; Sakai, M.; Kato, T. *Polym. J.* **1980**, *12*, 335.

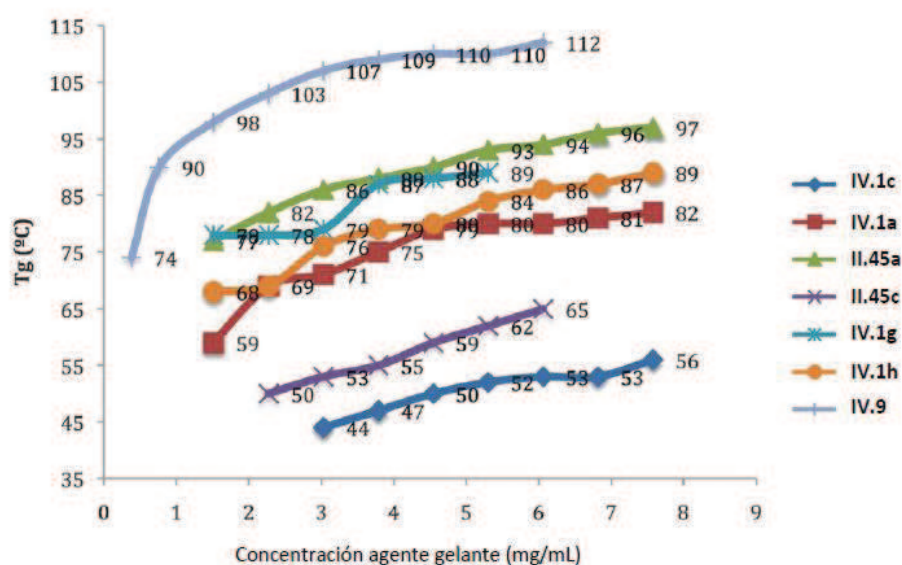


Figura IV.8: Temperatura de transición sol-gel (T_g) para los geles **II.45a**, **II.45c**, **IV.1a**, **IV.1c**, **IV.1g**, **IV.1h** y **IV.9** en DMSO/H₂O (3/1 v/v) en función de la concentración.

La morfología y las características microestructurales de los geles se estudiaron por microscopía electrónica de barrido y microscopía electrónica de transición (SEM y TEM). La imagen de SEM del xerogel **IV.1a** muestra fibras bien definidas con dimensiones de 2-30 μm de ancho y 110-540 μm de largo (Figura IV.9). En la mayoría de los casos, las fibras gruesas tienen tendencia a formar un lazo retorcido hacia la derecha con un paso regular (Figura IV.10a). Además, estas fibras pueden agregarse dando haces de fibras (Figura IV.10b). Para tener una idea de las interacciones entre capas en las estructuras de las fibras, se estudiaron éstas por TEM de alta resolución (HRTEM). En la Figura IV.10c, se muestra una micrografía de mayor aumento del final de las fibras, confirmándose que la fibra tiene dominios cristalinos. La Figura IV.10d muestra la transformada de Fourier (FFT) correspondiente al xerogel **IV.1a**, la

imagen digitalizada se obtiene por HRTEM. La presencia de manchas discretas y de difracción débil (marcadas con un círculo) confirman la presencia de dominios cristalinos. La Figura IV.10e muestra una microestructura compleja, con una matriz amorfa que contiene dominios cristalinos orientados al azar. La distancia media interplanar de 3.6 Å, que encaja perfectamente con la distancia típica de interacciones π - π del apilamiento aromático (Figura IV.10f).

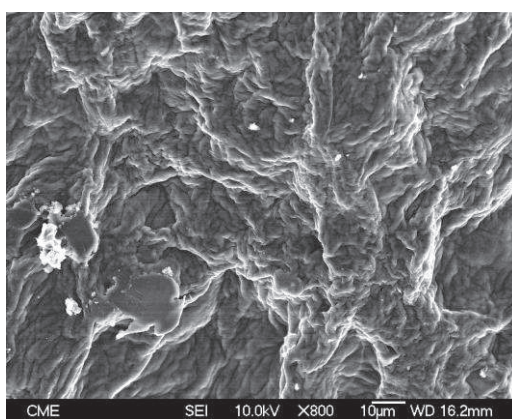


Figura IV.9: Imagen de SEM del xerogel **IV.1a** (0.6% en peso) DMSO/H₂O (7/3 v/v).

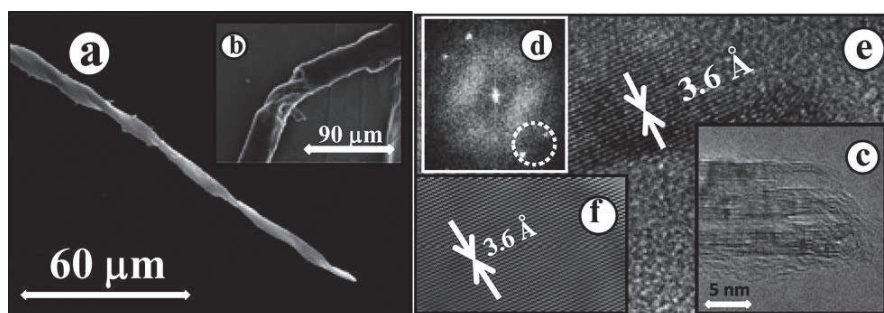


Figura IV.10: Imágenes de SEM y TEM para el xerogel **IV.1a** (0.7% en peso) DMSO/H₂O (2:1 v/v).

El xerogel **IV.9** está formado por una estructura de fibras largas monodimensionales (Figura IV.11). En esta disposición se forman paquetes de haces de fibras muy largas paralelas de 2.5-3 μm de ancho.

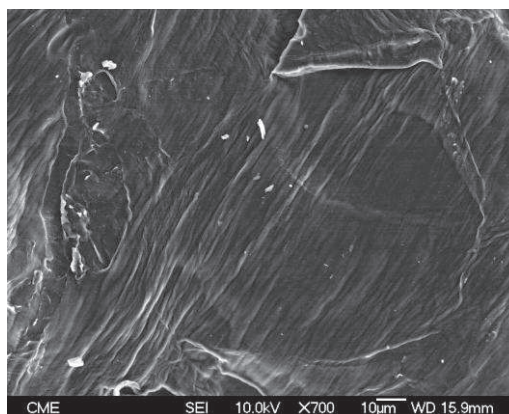


Figura IV.11: Imagen de SEM del xerogel **IV.9** (0.8% en peso) DMSO/H₂O (4/1 v/v).

Un posible modelo de agregación de los geles de simetría C_2 puede basarse en la estructura molecular de **IV.1c**·3CHCl₃ que se estableció mediante el análisis de difracción de rayos X (Figura IV.12). Este dímero tiene infinitos enlaces de hidrógeno O–H···O entre los grupos hidroxilo terminales. Las cadenas están íntimamente ensambladas formando planos moleculares C(benceno)–H···O, C(metileno)–H···N y C(triazol)–H···interacciones π . En el plano molecular, los enlaces C–H axiales de un estradiol se orientan hacia la nube π del fragmento de estradiol vecino (Figura IV.12). Las capas se unen por interacciones C(metileno)–H···N, interacciones π ··· π stacking de los triazoles con una distancia interplanar de 3.5-3.6 Å. En el cristal, las capas de **IV.1c** forman huecos tubulares de *ca.* 643 Å³.¹¹ El CHCl₃ ocupa los huecos vacíos del

¹¹ Huecos moleculares: PLATON-SQUEEZE, Spek, A. L. *J. Appl. Crystallogr.* **2003**, 36, 7.

cristal (interacciones C-H...N, C-H...O y C-H...Cl e interacciones tipo II C-Cl...Cl-C).¹²

Aunque la estructura cristalina **IV.1c**¹³ puede ayudar a entender el proceso de autoensamblaje de los geles “click”, hay que considerar que los cristales individuales se obtuvieron de una mezcla de disolventes (CHCl₃/MeOH/hexano) de diferente naturaleza que la matriz del gel. Además, aunque la disposición molecular en los geles se asemeje a la del cristal, la elucidación completa de los geles es complicada por la agregación de estos compuestos (polimorfismo). En este contexto, lo más probable es que la formación del estado gel sea inicialmente impulsado por fuerzas hidrófobas entre los fragmentos de estradiol favoreciendo el apilamiento π de los espaciadores aromáticos, mientras que los grupos hidroxilo laterales C-17 facilitan los enlaces de hidrógeno formando cadenas poliméricas.¹⁴ De hecho, las estructuras diméricas y tetraméricas con simetría C_2 favorecen la formación de agregados lineales unidos por enlaces de hidrógeno, por una alineación forzada del eje paralelo a los enlaces de hidrógeno entre los grupos hidroxilo, formando cadenas poliméricas supramoleculares que se ensamblan para formar nuevas fibras.

¹² Ramasubbu, N.; Parthasarathy, R.; Murray-Rust, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4308.

¹³ CCDC 786367.

¹⁴ El espectro de ATR-IR corrobora la presencia de los enlaces de hidrógeno con los grupos hidroxilo en el estado gel de IV.1a DMSO-*d*₆/D₂O (3/1 v/v), después de eliminar el disolvente la muestra presenta una banda a 3426 cm⁻¹.

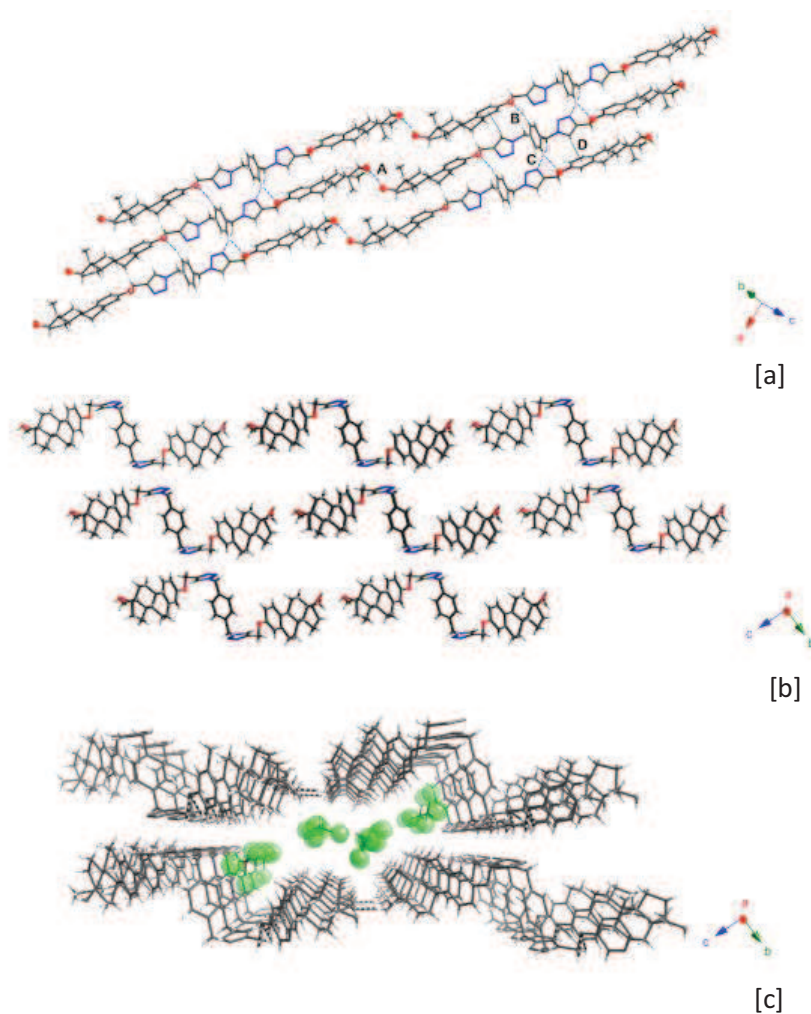


Figura IV.12: a) Vista del cristal que muestra la orientación relativa de las moléculas en una capa y las interacciones O–H···O (A), C(benceno)–H···O (B), C(metileno)–H···N (C) y C(triazol)–H··· π (D); b) Conjunto de capas a lo largo del eje omitiendo las moléculas de disolvente y c) Hueco tubular a lo largo del eje incluyendo las moléculas de disolvente.

IV.3 Conclusiones

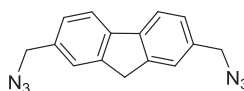
1. En este apartado se describe la síntesis de una nueva familia de agentes gelantes de bajo peso molecular basados en estrona, que no tienen precedentes en la literatura.
2. Los compuestos gelantes se obtienen fácilmente utilizando química “click” a partir de materiales de partida comerciales. Estos compuestos son capaces de formar geles de disolventes orgánicos en presencia de agua, incluso en concentraciones tan bajas como 0.04% en peso, por lo que se consideran supergeles.
3. Un estudio sistemático muestra que la capacidad de gelificación de estas moléculas depende fundamentalmente de su simetría y de la naturaleza del espaciador. De tal manera que solamente los dímeros y el tetrámero derivados de estradiol forman geles, no así los

compuestos trímeros. Además la estabilidad de los geles aumenta con el carácter aromático del espaciador.

4. Los análisis de ATR-IR y de difracción de RX indican que la interacción direccional de enlaces de hidrógeno, las interacciones de Van der Waals y el apilamiento π pueden ser responsables del proceso de autoensamblaje.
5. Los estudios de microscopía electrónica (SEM, TEM) de los xerogeles revelan la formación de lazos multilaminares dextrógiros.

IV.4. Parte experimental

IV.4.1 Síntesis del 2,7-bis(azidometil)-9H-fluoreno IV.10



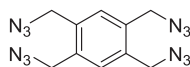
Sobre una disolución de 2,7-bis(azidometil)-9H-fluoreno¹⁵ (210 mg, 0.60 mmol) en DMSO (25 mL) se adiciona en una porción NaN_3 (96.9 mg, 1.49 mmol). La mezcla resultante se agita durante 20 horas a temperatura ambiente. Tras la adición de agua a 0 °C, el crudo de reacción se lleva a temperatura ambiente y se extrae tres veces con AcOEt. Los extractos orgánicos reunidos, se lavan dos veces con agua destilada, una vez con

¹⁵ M. W. Haenel, H. Irngartinger, C. Krieger, *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 144.

salmuera y se secan sobre Na_2SO_4 . A continuación el desecante se elimina por filtración y el disolvente a vacío. El crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt 200:1 a 50:1) obteniéndose 126.4 mg (77%) puros de **IV.10** como un sólido blanco.

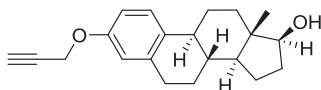
P. f. = 73-75 °C; IR (película) $\nu_{\text{máx}}$ 2962, 2915, 2105, 1631, 1471, 1439, 1421, 1397, 1330, 1262, 1110, 817 cm^{-1} ; ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.78 (d, J = 7.8 Hz, 2H, Ar), 7.50 (s ancho, 2H, Ar), 7.33 (d ancho, J = 7.8 Hz, 2H, Ar), 4.41 (s, 4H, CH_2N_3), 3.92 (s, 2H, CH_2Ar) ; ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 144.0 (2C, Ar), 141.3 (2C, Ar), 134.1 (2C, Ar), 127.2 (2CH, Ar), 125.0 (2CH, Ar), 120.3 (2CH, Ar), 55.1 (2 CH_2 , CH_2N_3), 36.8 (CH_2Ar); MS (IE) m/z (intensidad relativa) 276 [M]⁺ (72), 248 (6), 234 (100), 206 (70), 192 (18).

IV.4.2 Síntesis de la 1,2,4,5-tetraquis(azidometil)benceno **IV.11**



Según el método general, descrito en el capítulo II de esta Memoria, se hacen reaccionar 1,2,4,5-tetraquis(bromometil)-benceno (0.50 g, 1.11 mmol) y NaN_3 (0.36 g, 5.55 mmol) en DMSO (10 mL) obteniéndose 0.31 g (94%) puros de **IV.11**.

P. f. = 49-51 °C; IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ 2985, 2938, 2879, 2090, 2118, 1451, 1335, 1247, 1203, 870 cm^{-1} ; ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.39 (s, 2H, Ar), 4.46 (s, 8H, CH_2N_3); ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 134.5 (4C, Ar), 131.3 (2CH, Ar), 51.6 (4 CH_2 , CH_2N_3); EM (ESI) m/z 321.0 [$\text{M} + \text{Na}$]⁺.

IV.4.3 Síntesis del 3-*O*-Propargilestradiol IV.12

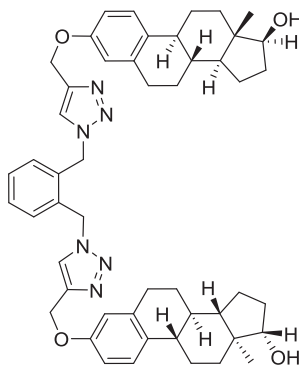
A una disolución de 3-*O*-Propargilestrona **II.49** (525mg, 1.70 mmol) en 30 mL de MeOH, se añade en porciones NaBH₄ (257 mg, 6.80 mmol). Después de 4 horas de reacción, se adiciona agua destilada y se evapora el disolvente a vacío. El crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt 10:1 a 7:3) obteniéndose 501 mg (95%) puros de **IV.12** como un sólido blanco.

P. f. = 109-110 °C; $[\alpha]_D^{26} + 63.2$ (c 1.71, CHCl₃); IR (KBr) $\nu_{\text{máx.}}$ 3583, 3436, 3289, 2951, 2866, 2912, 2121, 1605, 1497, 1451, 1382, 1309, 1260, 1223, 1162, 1127, 1071, 1029 cm⁻¹; ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-1), 6.78 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H, H-2), 6.70 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, H-4), 4.66 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H, OCH₂), 3.73 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-17), 2.86 (m, 2H, H-6), 2.51 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, C≡CH), 2.36-2.28 (m, 1H), 2.24-2.06 (m, 2H), 1.99-1.85 (m, 2H), 1.75-1.66 (m, 1H), 1.56-1.15 (m, 8H), 0.78 (s, 3H, H-18); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 155.4 (C, C-3), 138.1 (C, C-5), 133.6 (C, C-10), 126.3 (CH, C-1), 114.9 (CH, C-4), 112.2 (CH, C-2), 81.8 (CH, C-17), 78.9 (C, C≡C), 75.2 (CH, C≡CH), 55.7 (CH₂, OCH₂), 50.0 (CH, C-14), 43.9 (CH, C-9), 43.2 (C, C-13), 38.7 (CH, C-8), 36.7 (CH₂, C-12), 30.6 (CH₂, C-16), 29.8 (CH₂, C-6), 27.2 (CH₂, C-7), 26.3 (CH₂, C-11), 23.1 (CH₂, C-15) 11.0 (CH₃, C-18); HRMS (ESI) *m/z* calculado para C₂₁H₂₆O₂: 310.1933; encontrado 310.1934.

IV.4.4 Procedimiento general para la síntesis de los compuestos IV.1a, IV.1b, IV.1g, IV.1h, IV.4 IV.5, IV.6, IV.8 y IV.13

Sobre una mezcla de la correspondiente azida orgánica (1.00 equiv.), el correspondiente alquino terminal (1.00-1.50 equiv. por equiv. de azida) y (+)-*L*-ascorbato de sodio (0.20-0.80 equiv.) en DMF bajo atmósfera inerte y a temperatura ambiente se adiciona rápidamente y en una porción $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0.10-0.40 equiv.). Una vez que la mezcla resultante se agita durante el tiempo especificado se adiciona agua destilada a 0 °C. El crudo de reacción se lleva a temperatura ambiente y se extrae tres veces con AcOEt. Los extractos orgánicos reunidos, se lavan dos veces con agua destilada, una vez con salmuera y se secan sobre Na_2SO_4 anhidro. A continuación el desecante se elimina por filtración y el disolvente a vacío. Finalmente, el residuo resultante se purifica por filtración a través de un lecho de SiO_2 .

Síntesis del dímero IV.1a

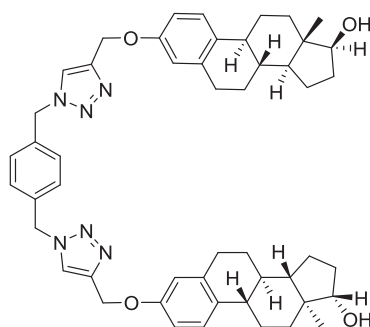


Según el método general se hacen reaccionar la diazida **II.50a** (52.0 mg, 0.28 mmol, 1.0 equiv.), el alquino **IV.12** (257.0 mg, 0.83 mmol, 3.0 equiv.), (+)-*L*-ascorbato de sodio (21.8 mg, 0.11 mmol, 0.4 equiv.) y $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (13.7 mg, 0.06 mmol, 0.2 equiv.) en DMF (10 mL) durante 3 horas, obteniéndose tras

cromatografía flash (SiO₂, Hexano/AcOEt 1:3 a AcOEt) **IV.1a** puro como un sólido blanco (199.1 mg, 89%).

P. f. = 118-120 °C; $[\alpha]_D^{30} + 47.6$ (c 0.86, CHCl₃); IR (KBr) $\nu_{\text{máx.}}$ 3430, 2925, 2867, 1608, 1498, 1465, 1280, 1251, 1232, 1133, 1053, 1017 cm⁻¹; ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.49 (s, 2H, N₃C=CH), 7.40-7.36 (m, 2H, Ar), 7.27-7.25 (m, 2H, Ar), 7.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-1), 6.74 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 2H, H-2), 6.67 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H, H-4), 5.62 (s, 4H, CH₂N₃), 5.13 (s, 4H, OCH₂), 3.72 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-17), 2.80 (m, 4H, H-6), 2.31-2.26 (m, 2H), 2.20-2.05 (m, 4H), 1.96-1.83 (m, 4H), 1.54-1.12 (m, 14H), 0.77 (s, 6H, H-18); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 156.0 (2C, C-3), 145.0 (2C, N₃C=CH), 138.1 (2C, C-5), 133.3 (2C, Ar), 133.1 (2C, C-10), 130.4 (2CH, Ar), 129.8 (2CH, Ar), 126.3 (2CH, C-1), 122.8 (2CH, N₃C=CH), 114.7 (2CH, C-4), 112.2 (2CH, C-2), 81.8 (2CH, C-17), 62.0 (2CH₂, N₃CH₂), 51.2 (2CH₂, OCH₂), 50.0 (2CH, C-14), 43.9 (2CH, C-9), 43.2 (2C, C-13), 38.7 (2CH, C-8), 36.7 (2CH₂, C-12), 30.5 (2CH₂, C-16), 29.7 (2CH₂, C-6), 27.2 (2CH₂, C-7), 26.3 (2CH₂, C-11), 23.1 (2CH₂, C-15), 11.0 (2CH₃, C-18); HRMS (ESI) *m/z* calculado para C₅₀H₆₀N₆O₄: 808.4676; encontrado 808.4665.

Síntesis del dímero IV.1b

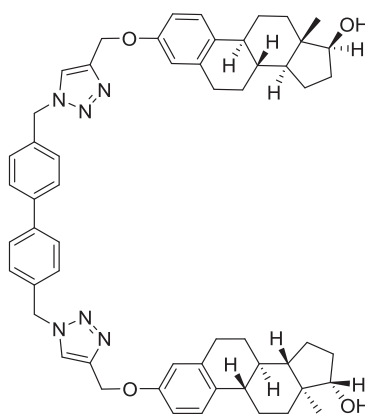


Según el método general se hacen reaccionar la diazida **II.50c** (43.9 mg, 0.23 mmol, 1.0 equiv.), el alquino **IV.12** (217.4 mg, 0.70 mmol, 3.0 equiv.), (+)-L-ascorbato de sodio (18.4 mg, 0.09 mmol, 0.4 equiv.) y CuSO₄·5H₂O (11.7 mg,

0.05 mmol, 0.2 equiv.) en DMF (10 mL) durante 3 horas, obteniéndose tras cromatografía flash (SiO₂, Hexano/AcOEt 1:3 a AcOEt) **IV.1b** puro como un sólido blanco (178.2 mg, 95%).

P. f. = 150-152 °C; $[\alpha]_D^{27} + 37.3$ (c 0.22, DMSO); IR (KBr) $\nu_{\text{máx.}}$ 3436, 3143, 2925, 2868, 1609, 1574, 1497, 1465, 1383, 1335, 1281, 1252, 1155, 1133, 1053, 1016 cm⁻¹; ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.22 (s, 2H, N₃C=CH), 7.32 (s, 4H, Ar), 7.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-1), 6.74 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 2H, H-2), 6.68 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H, H-4), 5.58 (s, 4H, CH₂N₃), 5.04 (s, 4H, OCH₂), 4.49 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H, OH), 3.52 (m, 2H, H-17), 2.75 (m, 4H, H-6), 2.26-2.22 (m, 2H), 2.12-2.04 (m, 2H), 1.94-1.76 (m, 6H), 1.62-1.53 (m, 2H), 1.44-1.05 (m, 14H), 0.66 (s, 6H, H-18); ¹³C-RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 155.8 (2C, C-3), 143.0 (2C, N₃C=CH), 137.4 (2C, C-5), 136.0 (2C, Ar), 132.6 (2C, C-10), 128.4 (4CH, Ar), 126.1 (2CH, C-1), 124.4 (2CH, N₃C=CH), 114.4 (2CH, C-4), 112.2 (2CH, C-2), 80.0 (2CH, C-17), 61.1 (2CH₂, CH₂N₃), 52.4 (2CH₂, OCH₂), 49.5 (2CH, C-14), 43.5 (2CH, C-9), 42.8 (2C, C-13), 38.5 (2CH, C-8), 36.6 (2CH₂, C-12), 29.9 (2CH₂, C-16), 29.2 (2CH₂, C-6), 26.8 (2CH₂, C-7), 26.0 (2CH₂, C-11), 22.8 (2CH₂, C-15), 11.2 (2CH₃, C-18); HRMS (ESI) *m/z* calculado para C₅₀H₆₀N₆O₄: 808.4676; encontrado 808.4669.

Síntesis del dímero IV.1g

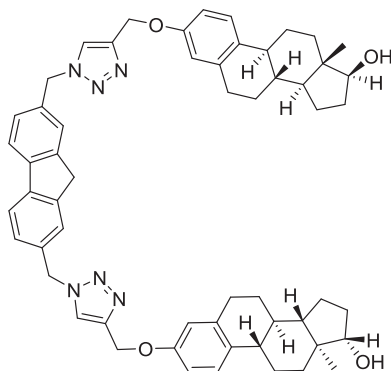


Según el método general se hacen reaccionar el 4,4'-bis(azidometil)bifenilo¹⁶ (47.8 mg, 0.18 mmol, 1.0 equiv.), el alquino **IV.12** (140.6 mg, 0.45 mmol, 2.5 equiv.), (+)-L-ascorbato de sodio (14.3 mg, 0.07 mmol, 0.4 equiv.) y CuSO₄·5H₂O (9.0 mg, 0.04 mmol, 0.2 equiv.) en DMF (8 mL) durante 20 horas, obteniéndose tras cromatografía flash (SiO₂, Hexano/AcOEt 1:3 a AcOEt) **IV.1g** puro como un sólido blanco (138.2 mg, 86%).

P. f. = 167-169 °C; $[\alpha]_D^{27} + 33.7$ (c 0.21, DMSO); IR (KBr) $\nu_{\text{máx.}}$ 3411, 2919, 2855, 1608, 1500, 1468, 1450, 1310, 1254, 1234, 1134, 1056 cm⁻¹; ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ 7.55 (s, 2H, N₃C=CH), 7.46 (d, *J* = 8.2 Hz, 4H, Ar), 7.24 (d, *J* = 8.2 Hz, 4H, Ar), 7.07 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H-1), 6.36 (dd, *J* = 8.5, 2.4 Hz, 2H, H-2), 6.56 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H, H-4), 5.46 (s, 4H, CH₂N₃), 5.03 (s, 4H, OCH₂), 3.73 (d, *J* = 4.1 Hz, 2H, OH), 3.57 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H, H-17), 2.70 (m, 4H, H-6), 2.19-2.14 (m, 2H), 2.08-1.89 (m, 4H), 1.85-1.72 (m, 4H), 1.56 (ddd, *J* = 11.8, 10.7, 2.8 Hz, 2H), 1.44-1.00 (m, 14H), 0.64 (s, 6H, H-18); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ 155.7 (2C, C-3), 144.7 (2C, N₃C=CH), 140.6 (2C, Ar), 138.0 (2C, C-5), 133.6 (2C, Ar), 133.3 (2C, C-10), 128.4 (4CH, Ar), 127.5 (4CH, Ar), 126.2 (2CH, C-1), 122.8 (2CH, N₃C=CH), 114.5 (2CH, C-4), 112.0 (2CH, C-2), 81.2 (2CH, C-17), 61.6 (2CH₂, CH₂N₃), 53.7 (2CH₂, OCH₂), 49.8 (2CH, C-14), 43.7 (2CH, C-9), 42.9 (2C, C-13), 38.6 (2CH, C-8), 36.4 (2CH₂, C-12), 29.7 (2CH₂, C-16), 29.5 (2CH₂, C-6), 27.0 (2CH₂, C-7), 26.1 (2CH₂, C-11), 22.8 (2CH₂, C-15), 10.7 (2CH₃, C-18); HRMS (ESI) *m/z* calculado para C₅₆H₆₄N₆O₄: 884.4989; encontrado 884.4983.

¹⁶Thomas, J. R.; Liu, X; Hergenrother, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 12434.

Síntesis del dímero IV.1h

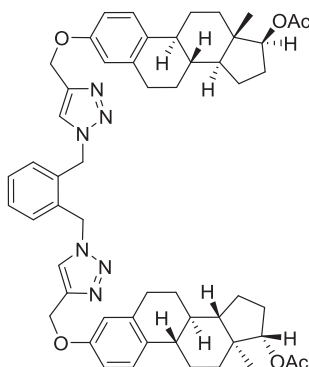


Según el método general se hacen reaccionar la diazida **IV.10** (70.0 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv.), el alquino **IV.12** (196.5 mg, 0.63 mmol, 2.5 equiv.), (+)-*L*-ascorbato de sodio (20.0 mg, 0.10 mmol, 0.4 equiv.) y $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (12.7 mg, 0.05 mmol, 0.2 equiv.) en DMF (8 mL) durante 20 horas, obteniéndose tras cromatografía flash (SiO_2 , Hexano/AcOEt 1:3 a AcOEt/MeOH 50:1) **IV.1h** puro como un sólido blanco (168.0 mg, 74%).

P. f. = 142-144 °C; $[\alpha]_D^{27} + 40.4$ (c 0.26, DMSO); IR (KBr) $\nu_{\text{máx.}}$ 3435, 2924, 2867, 1609, 1498, 1471, 1311, 1280, 1252, 1134, 1053, 1017 cm^{-1} ; ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.76 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, Ar), 7.54 (s, 2H, $\text{N}_3\text{C}=\text{CH}$), 7.43 (s, 2H, Ar), 7.31 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, Ar), 7.16 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H-1), 6.73 (dd, $J = 8.6, 2.5$ Hz, 2H, H-2), 6.67 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H, H-4), 5.58 (s, 4H, CH_2N_3), 5.15 (s, 4H, OCH_2), 3.85 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Esp}$), 3.71 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H, H-17), 2.79 (m, 4H, H-6), 2.33-2.22 (m, 2H), 2.20-2.02 (m, 4H), 1.96-1.80 (m, 4H), 1.73-1.10 (m, 18H), 0.75 (s, 6H, H-18); ^{13}C -RMN (75 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ 155.7 (2C, C-3), 144.6 (2C, $\text{N}_3\text{C}=\text{CH}$), 141.3 (2C, Ar), 137.9 (2C, C-5), 133.3 (2C, C-10), 133.0 (2C, Ar), 126.9 (2CH, Ar), 126.1 (2CH, C-1), 124.8 (2CH, Ar), 122.7 (2CH, $\text{N}_3\text{C}=\text{CH}$), 120.4 (2CH, Ar), 114.5 (2CH, C-4), 111.9 (2CH, C-2), 81.2 (2CH, C-17), 61.6 (2CH₂, CH_2N_3), 54.2 (2CH₂, OCH_2), 49.7 (2CH, C-14), 43.7 (2CH, C-9), 42.9 (2C, C-13), 38.5 (2CH, C-8), 36.5 (CH₂, $\text{CH}_2\text{-Esp}$), 36.4 (2CH₂, C-12), 29.6 (2CH₂, C-16), 29.5

(2CH₂, C-6), 26.9 (2CH₂, C-7), 26.0 (2CH₂, C-11), 22.8 (2CH₂, C-15), 10.7 (2CH₃, C-18); HRMS (ESI) *m/z* calculado para C₅₇H₆₄N₆O₄: 896.4989; encontrado 896.4986.

IV.4.5 Acetilación de IV.1a para la preparación de IV.2

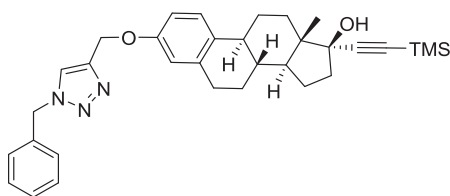


Una mezcla del dímero **IV.1a** (90.0 mg, 0.11 mmol, 1.0 equiv.) y Ac₂O (1.13g, 11.1 mmol, 100 equiv.) en piridina (5 mL) se agita durante 5 horas a 50 °C. Se elimina el disolvente a vacío y el crudo de reacción se purifica por un lecho de SiO₂ (Hexano/AcOEt 1:1 a 2:3), obteniéndose **IV.2** puro como un sólido blanco (93.1 mg, 94%).

P. f. = 113-115 °C; $[\alpha]_D^{28} + 27.6$ (c 0.28, CHCl₃); IR (KBr) $\nu_{\text{máx.}}$ 3430, 2932, 2871, 2159, 1608, 1498, 1456, 1280, 1250, 1123, 1049, 1018 cm⁻¹; ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.49 (s, 2H, N₃C=CH), 7.40-7.37 (m, 2H, Ar), 7.28-7.24 (m, 2H, Ar), 7.17 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-1), 6.74 (dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 2H, H-2), 6.68 (s ancho, 2H, H-4), 5.62 (s, 4H, CH₂N₃), 5.13 (s, 4H, OCH₂), 4.68 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-17), 2.82 (m, 4H, H-6), 2.29-2.15 (m, 6H), 2.05 (s, 6H, CH₃), 1.89-1.86 (m, 4H), 1.78-1.69 (m, 2H), 1.60-1.26 (m, 14H), 0.82 (s, 6H, H-18); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 171.2 (2C, CO), 156.0 (2C, C-3), 145.1 (2C, N₃C=CH), 138.0 (2C, C-5), 133.2 (4C, Ar, C-10), 130.5 (2CH, Ar), 129.8 (2CH, Ar), 126.4 (2CH, C-1), 122.8 (2CH, N₃C=CH), 114.7 (2CH, C-4), 112.2 (2CH, C-2), 82.7 (2CH, C-17), 62.0

(2CH₂, N₃CH₂), 51.2 (2CH₂, OCH₂), 49.8 (2CH, C-14), 43.8 (2CH, C-9), 42.9 (2C, C-13), 38.5 (2CH, C-8), 36.9 (2CH₂, C-12), 29.7 (2CH₂, C-6), 27.5 (2CH₂, C-16), 27.1 (2CH₂, C-7), 26.1 (2CH₂, C-11), 23.2 (2CH₂, C-15), 21.1 (2CH₃, CH₃), 12.0 (2CH₃, C-18); HRMS (ESI) *m/z* calculado para C₅₄H₆₄N₆O₆: 892.4887; encontrado 892.4872.

IV.4.6 Síntesis del compuesto IV.13

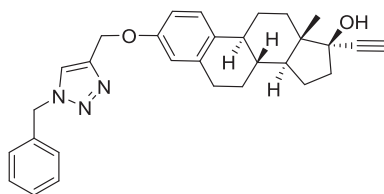


Según el método general se hacen reaccionar azidometilbenceno (85.5 mg, 0.64 mmol, 1.0 equiv.), el bisalquino **II.44** (261.0 mg, 0.64 mmol, 1.0 equiv.), (+)-L-ascorbato de sodio (50.9 mg, 0.26 mmol, 0.4 equiv.) y CuSO₄·5H₂O (32.0 mg, 0.13 mmol, 0.2 equiv.) en DMF (10 mL) durante 75 min., obteniéndose tras cromatografía flash (SiO₂, Hexano/AcOEt 4:1 a 1:1) **IV.13** puro como un sólido blanco (228.7 mg, 66%).

P. f. = 63-65 °C; [α]_D²¹ – 13.6 (c 0.28, CHCl₃); IR (KBr) $\nu_{\text{máx.}}$ 3436, 3143, 2925, 2868, 1609, 1574, 1497, 1465, 1383, 1335, 1281, 1252, 1155, 1133, 1053, 1016 cm⁻¹; ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (s, 1H, N₃C=CH), 7.39-7.36 (m, 3H, Ar), 7.29-7.28 (m, 2H, Ar), 7.21 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H-1), 6.76 (dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 1H, H-2), 6.69 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H-4), 5.53 (s, 2H, CH₂N₃), 5.16 (s, 2H, OCH₂), 2.82 (m, 2H, H-6), 2.37-2.26 (m, 2H), 2.18 (t ancho, *J* = 13.8 Hz, 1H), 2.05-1.63 (m, 7H), 1.53-1.26 (m, 4H), 0.87 (s, 3H, H-18), 0.17 (s, 9H, TMS); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 156.1 (C, C-3), 145.0 (C, N₃C=CH), 138.1 (C, C-5), 134.5 (C, Ar), 133.1 (C, C-10), 129.1 (2CH, Ar), 128.8 (CH, Ar), 128.1 (2CH, Ar), 126.4 (CH, C-1), 122.4 (CH, N₃C=CH), 114.7 (CH, C-4), 112.2 (CH, C-2), 109.5 (C, C≡C-

TMS), 90.0 (C, C≡C-TMS), 80.1 (C, C-17), 62.1 (CH₂, CH₂N₃), 54.2 (CH₂, OCH₂), 49.6 (CH, C-14), 47.2 (C, C-13), 43.7 (CH, C-9), 39.4 (CH, C-8), 38.9 (CH₂, C-12), 32.8 (CH₂, C-16), 29.8 (CH₂, C-6), 27.2 (CH₂, C-7), 26.4 (CH₂, C-11), 22.8 (CH₂, C-15), 12.8 (2CH₃, C-18), 0.02 (3CH₃, TMS); HRMS (ESI) *m/z* calculado para C₃₃H₄₁N₃O₂Si: 539.2968; encontrado 539.2973.

IV.4.7 Desililación de IV.13 para preparar el compuesto IV.3

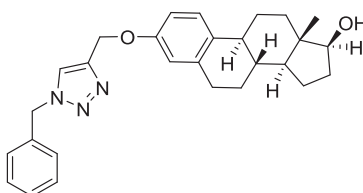


Sobre una disolución de TBAF·3H₂O (64.4 mg, 0.20 mmol, 1.1 equiv.) en THF (2 mL) se adiciona gota a gota una disolución de **IV.13** (100.0 mg, 0.19 mmol, 1.0 equiv.) en THF (4 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agita durante 30 min. a esa temperatura. El disolvente se elimina a vacío y se filtra por un lecho de SiO₂ (AcOEt 1:1 a AcOEt) obteniéndose el alquino terminal **IV.3** como un sólido blanco (77 mg, 89%).

P. f. = 159-161 °C; [α]_D²³ + 5.0 (c 0.32, CHCl₃); IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$. 3436, 2924, 2866, 1614, 1498, 1456, 1279, 1254, 1122, 1051 cm⁻¹; ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (s, 1H, N₃C=CH), 7.39-7.36 (m, 3H, Ar), 7.29-7.26 (m, 2H, Ar), 7.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-1), 6.76 (dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 1H, H-2), 6.69 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H-4), 5.52 (s, 2H, CH₂N₃), 5.16 (s, 2H, OCH₂), 2.82 (m, 2H, H-6), 2.60 (s, 1H, C≡CH), 2.38-2.29 (m, 2H), 2.22 (t ancho, *J* = 14.1 Hz, 1H), 2.07-1.66 (m, 7H), 1.54-1.26 (m, 4H), 0.88 (s, 3H, H-18); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 156.1 (C, C-3), 145.0 (C, N₃C=CH), 138.1 (C, C-5), 134.5 (C, Ar), 133.2 (C, C-10), 129.1 (2CH, Ar), 128.8 (CH, Ar), 128.1 (2CH, Ar), 126.4 (CH, C-1), 122.2 (CH, N₃C=CH), 114.7 (CH, C-4), 112.2 (CH, C-2), 87.5 (C, C≡CH), 79.8 (C, C-17), 74.0 (CH, C≡CH), 62.2

(CH₂, CH₂N₃), 54.2 (CH₂, OCH₂), 49.4 (CH, C-14), 47.1 (C, C-13), 43.5 (CH, C-9), 39.3 (CH, C-8), 39.0 (CH₂, C-12), 32.7 (CH₂, C-16), 29.8 (CH₂, C-6), 27.2 (CH₂, C-7), 26.3 (CH₂, C-11), 22.8 (CH₂, C-15), 12.7 (2CH₃, C-18); HRMS (ESI) *m/z* calculado para C₃₃H₃₃N₃O₂: 467.2573; encontrado 467.2575.

IV.4.8 Preparación del compuesto IV.4

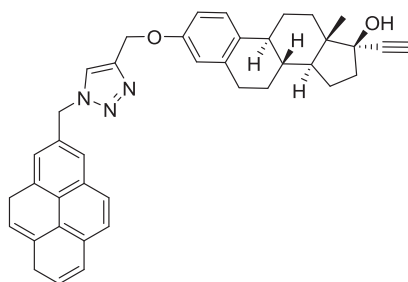


Según el método general se hacen reaccionar azidometilbenceno (50.1 mg, 0.38 mmol, 1.0 equiv.), 3-*O*-propargil estradiol **IV.12** (175.1 mg, 0.56 mmol, 1.5 equiv.), (+)-*L*-ascorbato de sodio (14.9 mg, 0.08 mmol, 0.2 equiv.) y CuSO₄·5H₂O (9.5 mg, 0.04 mmol, 0.1 equiv.) en DMF (10 mL) durante 2 horas, obteniéndose tras cromatografía flash (SiO₂, Hexano/AcOEt 7:3 a 1:1) **IV.4** puro como un sólido blanco (150.6 mg, 90%).

P. f. = 159-161 °C; [α]_D²⁸ + 48.3 (c 0.24, CHCl₃); IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$. 3431, 3131, 2927, 2870, 1605, 1498, 1462, 1383, 1312, 1279, 1252, 1231, 1128, 1051, 1015 cm⁻¹; ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (s, 1H, N₃C=CH), 7.38-7.36 (m, 3H, Ar), 7.29-7.26 (m, 2H, Ar), 7.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-1), 6.76 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H, H-2), 6.69 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, H-4), 5.52 (s, 2H, CH₂N₃), 5.15 (s, 2H, OCH₂), 3.73 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-17), 2.83 (m, 2H, H-6), 2.32-2.27 (m, 1H), 2.21-2.05 (m, 2H), 1.96-1.85 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.55-1.13 (m, 7H), 0.77 (s, 3H, H-18); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 156.0 (C, C-3), 144.9 (C, N₃C=CH), 138.1 (C, C-5), 134.4 (C, Ar), 133.2 (C, C-10), 129.1 (2CH, Ar), 128.7 (CH, Ar), 128.1 (2CH, Ar), 126.3 (CH, C-1), 122.5 (CH, N₃C=CH), 114.7 (CH, C-4), 112.2 (CH, C-2), 81.8 (CH, C-17), 62.1 (CH₂, CH₂N₃), 54.2 (CH₂, OCH₂), 50.0 (CH, C-14), 43.9 (CH, C-9), 43.2

(C, C-13), 38.7 (CH, C-8), 36.7 (CH₂, C-12), 30.5 (CH₂, C-16), 29.7 (CH₂, C-6), 27.2 (CH₂, C-7), 26.2 (CH₂, C-11), 23.1 (CH₂, C-15), 11.0 (2CH₃, C-18); HRMS (ESI) *m/z* calculado para C₂₈H₃₃N₃O₂: 443.2573; encontrado 443.2576.

IV.4.9 Síntesis del compuesto IV.5

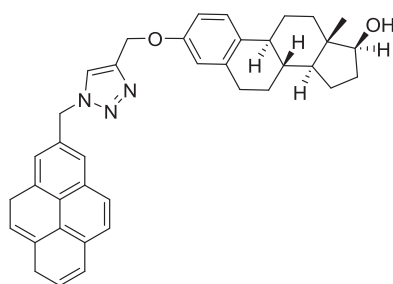


Según el método general se hacen reaccionar 1-azidometilpireno¹⁷ (102.2 mg, 0.39 mmol, 1.0 equiv.), bisalquino **II.44** (242.3 mg, 0.60 mmol, 1.5 equiv.), (+)-L-ascorbato de sodio (31.5 mg, 0.16 mmol, 0.4 equiv.) y CuSO₄·5H₂O (19.7 mg, 0.08 mmol, 0.2 equiv.) en DMF (20 mL) durante 20 horas. Se adiciona agua destilada a 0 °C. El crudo de reacción se lleva a temperatura ambiente y se extrae tres veces con AcOEt. Los extractos orgánicos reunidos, se lavan dos veces con agua destilada, una vez con salmuera y se secan sobre Na₂SO₄ anhidro. A continuación el desecante se elimina por filtración y el disolvente a vacío. El crudo de reacción se disuelve, sin purificación previa, en THF (20 mL) y se adiciona gota a gota una disolución de TBAF·3H₂O (207.0 mg, 0.66 mmol, 1.2 equiv.) en THF (5 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agita durante 30 min. a esa temperatura. El disolvente se elimina a vacío y se filtra por un lecho de SiO₂ (hexano/AcOEt 7:3 a 1:2) obteniéndose **IV.5** puro como un sólido blanco (217.5 mg, 93%).

¹⁷ Park, S. Y.; Yoon, J. H.; Hong, C. S.; Souane, R.; Kim, J. S.; Matthews, S. E.; Vicens, J. J. *Org. Chem.* **2008**, 73, 8212.

P. f. = 118-120 °C; $[\alpha]_D^{27} + 0.9$ (c 0.65, CHCl₃); IR (KBr) $\nu_{\text{máx.}}$ 3435, 2930, 2868, 1607, 1497, 1455, 1234, 1051 cm⁻¹; ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.23-8.00 (m, 8H), 7.92 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H, N₃C=CH), 7.09 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H-1), 6.65 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H, H-2), 6.58 (d, J = 2.7 Hz, 1H, H-4), 6.21 (s, 2H, CH₂N₃), 5.06 (s, 2H, OCH₂), 2.70 (m, 2H, H-6), 2.59 (s, 1H, C \equiv CH), 2.37-2.24 (m, 2H), 2.17-2.08 (m, 1H), 2.05-1.61 (m, 7H), 1.47-1.19 (m, 4H), 0.84 (s, 3H, H-18); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 156.0 (C, C-3), 144.8 (C, N₃C=CH), 137.9 (C, C-5), 133.1 (C, C-10), 132.1 (C, Ar), 131.1 (C, Ar), 130.5 (C, Ar), 129.3 (C, Ar), 129.1 (CH, Ar), 128.3 (CH, Ar), 127.7 (CH, Ar), 127.2 (CH, Ar), 126.6 (C, Ar), 126.4 (CH, Ar), 126.3 (CH, C-1), 125.9 (CH, Ar), 125.8 (CH, Ar), 125.0 (C, Ar), 124.9 (CH, Ar), 124.4 (C, Ar), 122.5 (CH, N₃C=CH), 121.9 (CH, Ar), 114.7 (CH, C-4), 112.2 (CH, C-2), 87.5 (C, C \equiv CH), 79.8 (C, C-17), 74.0 (CH, C \equiv CH), 62.1 (CH₂, CH₂N₃), 52.5 (CH₂, OCH₂), 49.4 (CH, C-14), 47.1 (C, C-13), 43.4 (CH, C-9), 39.3 (CH, C-8), 38.9 (CH₂, C-12), 32.7 (CH₂, C-16), 29.8 (CH₂, C-6), 27.1 (CH₂, C-7), 26.3 (CH₂, C-11), 22.7 (CH₂, C-15), 12.6 (2CH₃, C-18); HRMS (ESI) m/z calculado para C₄₀H₃₇N₃O₂: 591.2886; encontrado 591.2886.

IV. 4.10 Síntesis del compuesto IV.6

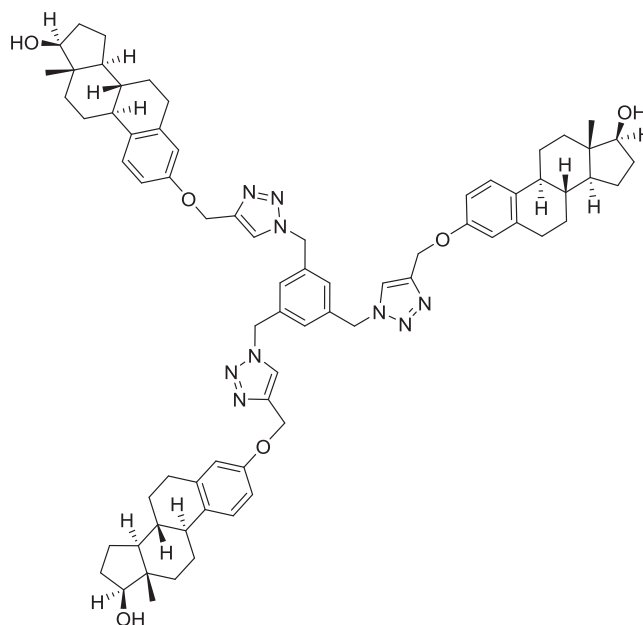


Según el método general se hacen reaccionar 1-azidometilpireno¹⁷ (100.0 mg, 0.39 mmol, 1.0 equiv.), 3-*O*-propargil estradiol **IV.12** (181.0 mg, 0.58 mmol, 1.5 equiv.), (+)-*L*-ascorbato de sodio (30.9 mg, 0.16 mmol, 0.4 equiv.) y

CuSO₄·5H₂O (19.5 mg, 0.08 mmol, 0.2 equiv.) en DMF (20 mL) durante 20 horas, obteniéndose tras cromatografía flash (SiO₂, hexano/AcOEt 7:3 a 1:2) **IV.6** puro como un sólido blanco (217.5 mg, 93%).

P. f. = 104-106 °C; $[\alpha]_D^{28} + 34.5$ (c 0.20, CHCl₃); IR (KBr) $\nu_{\text{máx.}}$ 3436, 2924, 2863, 1607, 1498, 1251, 1053, 847 cm⁻¹; ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.23-8.00 (m, 8H), 7.92 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H, N₃C=CH), 7.08 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H-1), 6.65 (dd, *J* = 8.6, 2.5 Hz, 1H, H-2), 6.58 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, H-4), 6.21 (s, 2H, CH₂N₃), 5.05 (s, 2H, OCH₂), 3.69 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-17), 2.71 (m, 2H, H-6), 2.24-2.16 (m, 1H), 2.11-2.03 (m, 2H), 1.93-1.86 (m, 1H), 1.82-1.75 (m, 1H), 1.70-1.55 (m, 2H), 1.52-1.06 (m, 7H), 0.73 (s, 3H, H-18); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 156.0 (C, C-3), 144.8 (C, N₃C=CH), 137.9 (C, C-5), 133.2 (C, C-10), 132.1 (C, Ar), 131.1 (C, Ar), 130.5 (C, Ar), 129.3 (C, Ar), 129.3 (C, Ar), 129.0 (CH, Ar), 128.3 (CH, Ar), 127.7 (CH, Ar), 127.2 (CH, Ar), 126.6 (C, Ar), 126.4 (CH, Ar), 126.2 (CH, C-1), 125.9 (CH, Ar), 125.8 (CH, Ar), 125.0 (C, Ar), 124.9 (CH, Ar), 124.4 (C, Ar), 122.5 (CH, N₃C=CH), 121.9 (CH, Ar), 114.8 (CH, C-4), 112.2 (CH, C-2), 81.8 (C, C-17), 62.1 (CH₂, CH₂N₃), 52.4 (CH₂, OCH₂), 50.0 (CH, C-14), 43.8 (C, C-9), 43.2 (CH, C-13), 38.7 (CH, C-8), 36.6 (CH₂, C-12), 30.5 (CH₂, C-16), 29.6 (CH₂, C-6), 27.1 (CH₂, C-7), 26.2 (CH₂, C-11), 23.1 (CH₂, C-15), 11.0 (2CH₃, C-18); HRMS (ESI) *m/z* calculado para C₃₈H₃₇N₃O₂: 567.2886; encontrado 567.2885.

IV.4.11 Síntesis del trímero IV.8

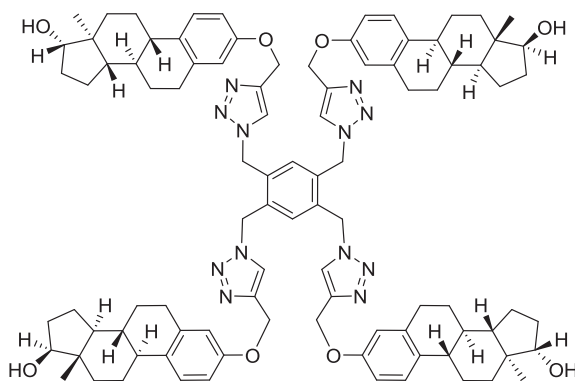


Según el método general, se hacen reaccionar la 1,3,5-tris(azidometil)benceno **II.53a** (41.8 mg, 0.17 mmol, 1.0 equiv.), el 3-O-propargil estradiol **IV.12** (213.6 mg, 0.69 mmol, 4.0 equiv.), (+)-L-ascorbato de sodio (20.4 mg, 0.10 mmol, 0.6 equiv) y $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (13.0 mg, 0.05 mmol, 0.3 equiv.) en DMF (10 mL) durante 3 horas, obteniéndose tras cromatografía flash (SiO_2 , AcOEt a AcOEt/MeOH 100:1) **IV.8** puro, como un sólido blanco (165.7 mg, 82%).

P. f. = 154-156 °C; $[\alpha]_D^{30} + 50.3$ (c 0.91, CHCl_3); IR (KBr) $\nu_{\text{máx.}}$ 3435, 2924, 2866, 1609, 1498, 1466, 1280, 1251, 1232, 1133, 1052, 1017 cm^{-1} ; ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.56 (s, 3H, $\text{N}_3\text{C}=\text{CH}$), 7.18 (d, $J = 8.4$ Hz, 3H, H-1), 7.13 (s, 3H, Ar), 6.74 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 3H, H-2), 6.68 (d, $J = 2.4$ Hz, 3H, H-4), 5.45 (s, 6H, CH_2N_3), 5.14 (s, 6H, OCH_2), 3.72 (t, $J = 8.4$ Hz, 3H, H-17), 2.80 (m, 6H, H-6), 2.31-2.25 (m, 3H), 2.19-2.06 (m, 6H), 2.04-1.83 (m, 6H), 1.73-1.66 (m, 6H), 1.53-1.15 (m, 21H), 0.76 (s, 9H, H-18); ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 156.0 (3C, C-

3), 145.2 (3C, N₃C=CH), 138.1 (3C, C-5), 136.8 (3C, Ar), 133.3 (3C, C-10), 127.5 (3CH, Ar), 126.4 (3CH, C-1), 122.8 (3CH, N₃C=CH), 114.7 (3CH, C-4), 112.1 (3CH, C-2), 81.8 (3CH, C-17), 61.9 (3CH₂, N₃CH₂), 51.3 (3CH₂, OCH₂), 50.0 (3CH, C-14), 43.9 (3CH, C-9), 43.2 (3C, C-13), 38.7 (3CH, C-8), 36.6 (3CH₂, C-12), 30.5 (3CH₂, C-16), 29.7 (3CH₂, C-6), 27.1 (3CH₂, C-7), 26.2 (3CH₂, C-11), 23.1 (3CH₂, C-15), 11.0 (3CH₃, C-18); HRMS (ESI) *m/z* calculado para C₇₂H₈₇N₉O₆: 1173.6779; encontrado 1173.6746.

IV.4.12 Síntesis del tretrámero IV.9



El compuesto **IV.9** se sintetizó modificando ligeramente el método general, se hacen reaccionar la 1,2,4,5-tetraquis(axidometil)benceno **IV.11** (52.5 mg, 0.18 mmol, 1.0 equiv.), el 3-*O*-propargil estradiol **IV.12** (273.2 mg, 0.88 mmol, 5.0 equiv.), (+)-*L*-ascorbato de sodio (27.9 mg, 0.14 mmol, 0.8 equiv) y CuSO₄·5H₂O (17.5 mg, 0.07 mmol, 0.4 equiv.) en DMF (20 mL) durante 3 horas. Se elimina el disolvente a vacío y el crudo de reacción se purifica por un lecho de gel de sílice (AcOEt a CHCl₃/*i*PrOH 5:1) obteniéndose 229.6 mg (85%) puros de **IV.9** como un sólido blanco.

P. f. = 172-174 °C; [α]_D²⁷ + 37.7 (*c* 0.39, DMSO); IR (KBr) $\nu_{\text{máx.}}$ 3435, 2924, 2867, 1609, 1498, 1466, 1281, 1251, 1232, 1132, 1134, 1053, 1018 cm⁻¹; ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.08 (s, 4H, N₃C=CH), 7.12 (d, *J* = 8.7 Hz, 4H, H-1),

6.90 (s, 2H, Ar), 6.71 (d ancho, $J = 8.7$ Hz, 4H, H-2), 6.66 (s ancho, 4H, H-4), 5.76 (s, 8H, CH_2N_3), 5.02 (s, 8H, OCH_2), 4.50 (d, $J = 4.8$ Hz, 4H, OH), 3.51 (m, 4H, H-17), 2.71 (m, 8H, H-6), 2.25-2.21 (m, 4H), 2.08 (m, 4H), 1.86-1.75 (m, 12H), 1.57 (m, 4H), 1.38-1.07 (m, 28H), 0.65 (s, 12H, H-18); ^{13}C -RMN (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 155.8 (4C, C-3), 143.4 (4C, $\text{N}_3\text{C}=\text{CH}$), 137.5 (4C, C-5), 134.8 (4C, Ar), 132.6 (4C, C-10), 130.1 (2CH, Ar), 126.1 (4CH, C-1), 124.5 (4CH, $\text{N}_3\text{C}=\text{CH}$), 114.4 (4CH, C-4), 112.0 (4CH, C-2), 80.0 (4CH, C-17), 61.0 (4CH_2 , N_3CH_2), 49.5 (4CH, $4\text{CH}_2\text{C}-14$, OCH_2), 43.5 (4CH, C-9), 42.8 (4C, C-13), 38.5 (4CH, C-8), 36.6 (4CH_2 , C-12), 29.9 (4CH_2 , C-16), 29.2 (4CH_2 , C-6), 26.8 (4CH_2 , C-7), 26.0 (4CH_2 , C-11), 22.8 (4CH_2 , C-15), 11.2 (4CH_3 , C-18); HRMS (ESI) m/z calculado para $\text{C}_{94}\text{H}_{114}\text{N}_{12}\text{O}_8$: 1538.8883; encontrado 1538.8833.

IV.4.13 Experimentos de gelificación y estimación de la temperatura de transición sol-gel

Se pesa en un vial una determinada cantidad de los compuestos derivados de estrona, se adiciona una mezcla de disolvente orgánico y agua. Con el vial cerrado, se calienta la mezcla con una pistola de calor hasta que el sólido esté completamente disuelto. A continuación, la mezcla se enfría a temperatura ambiente durante 20 min.

La gelificación se produce cuando se obtiene una sustancia homogénea, al invertir el vial la mezcla no fluye. Los geles se analizaron después de estar un día a temperatura ambiente, se pueden almacenar durante meses sin descomponerse.

Para la determinación de los puntos de fusión, se colocaron bolas de acero (175 mg) en la parte superior del gel y en un baño de aceite que se calienta lentamente ($2-4$ °C/min.), se va observando la posición de las bolas de acero controlando la temperatura. La temperatura de fusión será aquella temperatura a la que la bola de acero caiga al fondo del vial (Tabla IV.1 y IV.2).

Tabla IV.1.1: Capacidad de gelificación de los compuestos derivados de estrona en diferentes mezclas de disolvente orgánico-agua.

Disolvente/ Compuesto*	II.57c	II.45a	II.45c	II.45e	II.45f
Acetona	S	GP	P	S	S
THF	S	S	S	S	S
Dioxano	-	GP	S	S	S
DMF	P	G	P	G	S
DMA	P	G	P	PG	S
MeOH	P	P	G	P	P
DMSO	P	G	P	P	P
NMP	P	G	GG	S	S
Ácido acético	P	PG	PG	-	P
EtOH	P	PG	P	-	P
Py	-	PG	S	-	S
2-propanol	P	-	P	-	P

G gel formado a temperatura ambiente; P precipitado; S disolución; GP gel parcial; GO gel opaco

*Concentración gelificación: 7 mg/mL (disolvente orgánico/H₂O 5/2 v/v)

Tabla IV.1.2: Capacidad de gelificación de los compuestos derivados de estrona en diferentes mezclas de disolvente orgánico-agua.

Disolvente/ Compuesto*	IV.1a	IV.1c	IV.1g	IV.1h
Acetona	P	P	PG	P
THF	S	S	S	S
Dioxano	S	P	PG	PG
DMF	G**	G	GO	G
DMA	PG	G	GO	G
MeOH	P	PG	-	P
DMSO	G	G	GO	G
NMP	G**	P	G	G
Ácido acético	PG	P	GO	P
EtOH	PG	PG	-	P
Py	S	S	-	G
2-propanol	PG	PG	-	P

G gel formado a temperatura ambiente; P precipitado; S disolución; GP gel parcial; GO gel opaco

*Concentración gelificación: 7 mg/mL (disolvente orgánico/H₂O 5/2 v/v)

**Concentración gelificación: 6 mg/mL (disolvente orgánico/H₂O 5/4 v/v)

Tabla IV.2

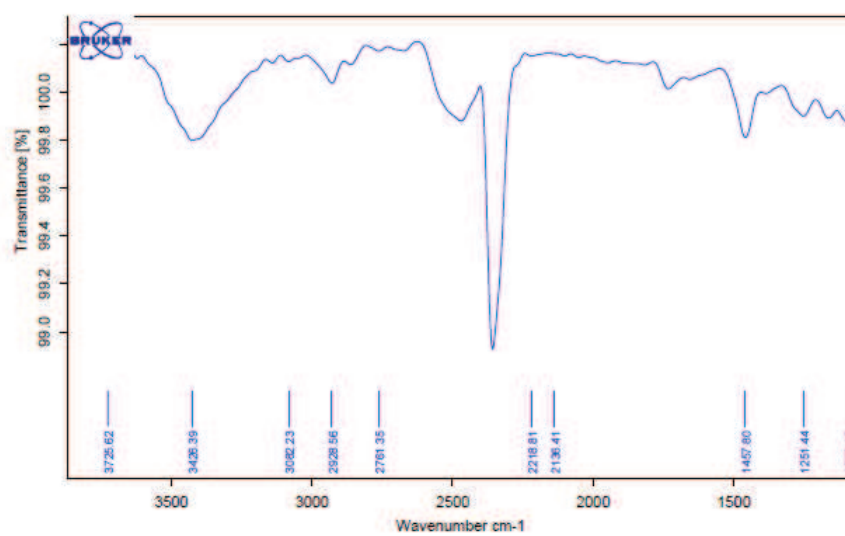
Disolvente/Compuesto*	IV.5	IV.7b	IV.8	IV.9
Acetona	S	P	P	GP
THF	S	S	S	GP
Dioxano	S	S	S	G
DMF	S	P	GP	G*
DMA	S	P	GP	G*
MeOH	P	P	P	P
DMSO	P	P	P	G*
NMP	S	S	S	G*
Ácido acético	P	P	P	G
EtOH	P	P	P	GP
Py	S	S	S	G
2-propanol	P	P	P	GP

G gel formado a temperatura ambiente; P precipitado; S disolución; GP gel parcial

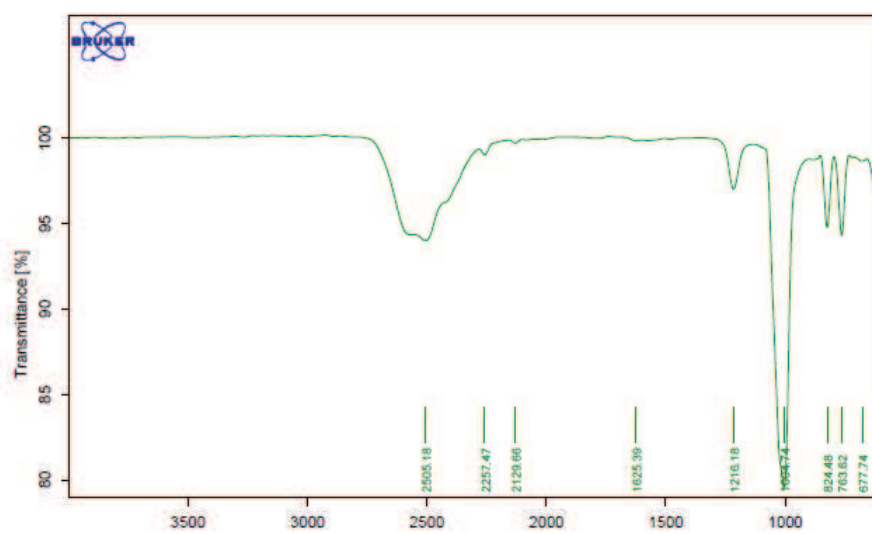
*Concentración gelificación: 1 mg/mL (disolvente orgánico/H₂O 5/2 v/v)

IV.4.14 Espectros de ATR-IR del gel IV.1a en DMSO-*d*₆/D₂O

Los espectros de IR de los geles se obtienen depositando el gel en una placa de ATR y registrando el espectro directamente. El espectro de ATR-IR de **IV.1a** en DMSO-*d*₆/D₂O (3/1 v/v), corrobora la presencia de enlaces de hidrógeno de los grupos OH en el gel. Después de restar el espectro de ATR-IR del disolvente, aparece una banda ancha a 3424 cm⁻¹. Los espectros de ATR-IR de **IV.1a** y de la mezcla de disolventes se muestran a continuación:



Espectro de ATR-IR del gel **IV.1a** en DMSO-*d*₆/D₂O (3/1 v/v)

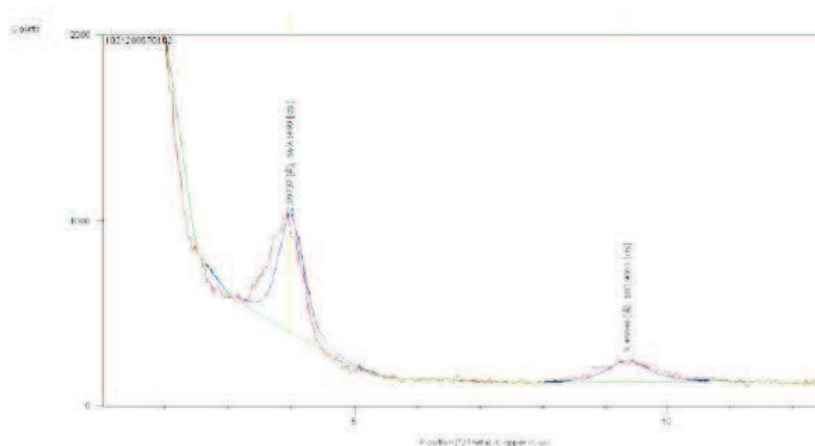


Espectro de ATR-IR de DMSO-*d*₆/D₂O (3/1 v/v)

IV.4.15 Difracción de Rayos X de polvo (XRD) de los xerogeles IV.1a y IV.9

La difracción de Rayo X de polvo (XRD) se registra con un difractómetro Panalytical X'Pert PRO, usando una radiación monocromática de Cu (45 kV, 40 mA), equipado con un tubo de filtro de Ni y un detector rápido X'Celerator.

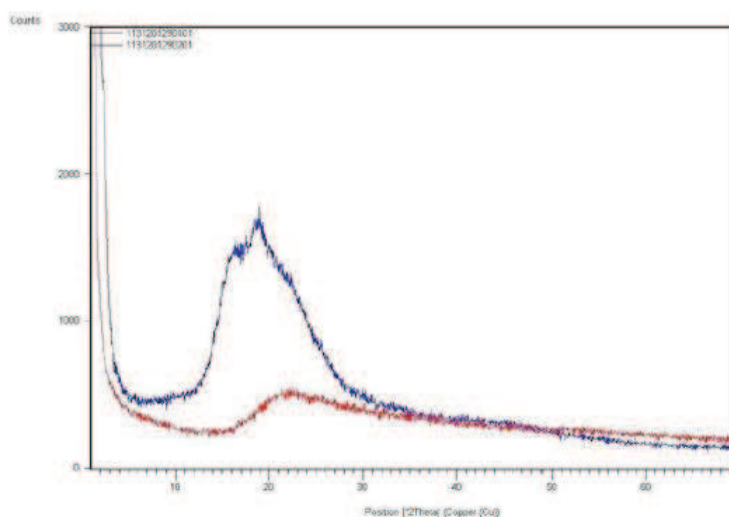
La XRD del xerogel **IV.1a** muestra dos picos de difracción pequeños, que corresponden a espaciados interplanares de 22.09 y 9.46 Å. Para comprobar la estabilidad de la estructura del xerogel, se mide la XRD a temperatura ambiente antes y después de secar la muestras de gel. En ambos casos se observan patrones de difracción similares, indica que la muestra mantiene la misma estructura promedio durante el proceso de secado.



XRD del xerogel **IV.1a**

La XRD del xerogel **IV.9** muestra dos picos de difracción pequeños, que corresponden a espaciados interplanares de 5.54 y 4.67 Å. Para comprobar la estabilidad de la estructura del xerogel, se mide la XRD a temperatura ambiente antes (línea roja) y después de secar la muestras de gel (línea azul). En ambos casos se observan patrones de difracción similares, indica que la

muestra mantiene la misma estructura promedio durante el proceso de secado.



XRD del xerogel IV.9

IV.4.16 Microscopía electrónica de barrido (SEM) y microscopía electrónica de transmisión (TEM)

La morfología y la composición química del xerogel se observaron por microscopía electrónica de barrido (SEM) y por espectroscopía de energía dispersiva de rayos X (EDS) en un microscopio electrónico JEOL 6400, equipado con un sistema Pentafet Oxford-LINK. La nanoestructura de las fibras se estudia por difracción de electrones de área seleccionada (SAED) y microscopía electrónica de transmisión de alta resolución (HRTEM) en un microscopio electrónico JEOL 300 FEG. Las imágenes de la transformada de Fourier inversa (IFFT) se obtienen por patrones de ventanas de la transformada de Fourier (FFT) calculadas a partir de las imágenes

experimentales de HRTEM. Los estudios de EDS se realizaron en el microscopio electrónico JEOL 300 FEG, usando un analizador Oxford modelo ISIS.

Preparación de las muestras de gel para SEM

Para eliminar los disolventes no volátiles de las muestras de gel, se lavan primero con benceno, después con MeOH varias veces y se secan a vacío. Las muestras de xerogel se colocan sobre un soporte, se dispersan con MeOH y se recubren con carbono, así se hacen más conductoras y se reducen los efectos de las cargas.

IV.4.17 Datos cristalográficos y estructurales de IV.1c

Los cristales adecuados para el análisis por difracción de rayos X se obtuvieron por evaporación lenta en una mezcla de disolventes $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{hexano}$.

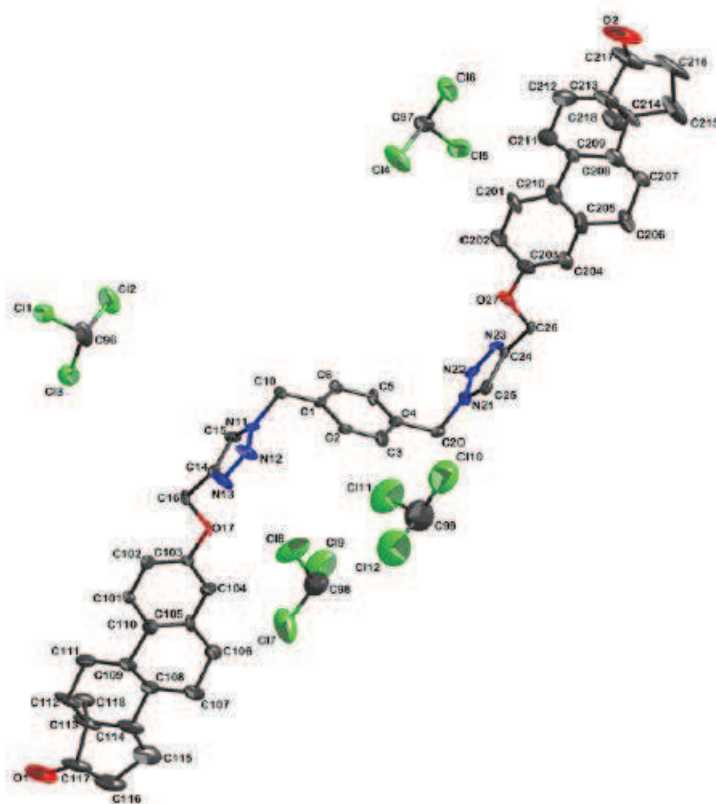


Figura IV.8: Difracción de rayos X de **IV.1b**·3 CHCl_3

**Enlaces de hidrógeno (X–H...Y), interacciones (X...Y) y ángulos de
IV.1b·3CHCl₃ [Å y °]**

X–H...Y/ X...Y	d(X–H)	d(H...Y)	d(X...Y)	<(XHY)/<(CXY)
Cadenas lineales				
O(1)–H(1)...O(2)#1	0.84	2.21	2.843(13)	132.0
O(2)–H(2)...O(1)#2	0.84	2.50	2.843(13)	105.9
Capas moleculares				
C(3)–H(3)...O(27)#3	0.95	2.53	3.444(13)	161.7
C(20)–H(20A)...N(23)#3	0.99	2.63	3.504(13)	147.3
C(25)–H(25)...C(202)#3	0.95	3.08	3.909(16)	146.6
C(25)–H(25)...C(203)#3	0.95	2.76	3.674(16)	160.7
C(25)–H(25)...C(204)#3	0.95	2.76	3.683(17)	164.7
C(25)–H(25)...C(205)#3	0.95	3.02	3.871(16)	149.5
C(109)–H(109)...C(103)#3	1.00	2.83	3.804(14)	164.8
C(109)–H(109)...C(102)#3	1.00	3.19	4.116(14)	154.7
C(114)–H(114)...C(103)#3	1.00	3.09	4.015(15)	154.6
C(114)–H(114)...C(104)#3	1.00	2.84	3.798(15)	160.8
C(114)–H(114)...C(105)#3	1.00	3.05	3.999(14)	158.3
C(6)–H(6)...O(17)#4	0.95	2.54	3.456(12)	163.0
C(10)–H(10A)...N(13)#4	0.99	2.60	3.452(14)	144.8
C(15)–H(15)...C(101)#4	0.95	3.00	3.804(16)	143.6
C(15)–H(15)...C(102)#4	0.95	2.74	3.638(16)	158.3
C(15)–H(15)...C(103)#4	0.95	2.72	3.652(16)	167.7
C(15)–H(15)...C(104)#4	0.95	3.02	3.889(16)	153.3
C(209)–H(209)...C(203)#4	1.00	2.94	3.927(16)	170.9
C(209)–H(209)...C(202)#4	1.00	3.38	4.335(16)	159.3
C(214)–H(214)...C(203)#4	1.00	3.27	4.201(18)	155.5
C(214)–H(214)...C(204)#4	1.00	2.93	3.877(17)	159.1
C(214)–H(214)...C(205)#4	1.00	3.11	4.055(16)	157.4
Ensamblaje de capas				

C(16)-H(16A)...N(23)#5	0.99	2.56	3.551(13)	175.1
C(26)-H(26B)...N(13)#6	0.99	2.64	3.627(14)	173.8

Interacciones disolvente

C(96)-H(96)...N(22)	1.00	2.41	3.393(15)	168.9
C(97)-H(97)...N(12)#7	1.00	2.54	3.534(16)	174.6
C(99)-H(99)...O(2)#8	1.00	2.53	3.41(3)	146.5
Cl(7)...Cl(11)#9			3.415 (14)	
C(98)-Cl(7)...Cl11#9				97.7(7)
Cl7...Cl(11)#9-C99#9				165.3(7)

Transformaciones de simetría usadas para generar átomos equivalentes: #1 x-4, y-1, z+1; #2 x+4, y+1, z-1; #3 x-1, y, z; #4 x+1, y, z; #5 x-2, y-1, z; #6 x+2, y+1, z; #7 x+1, y+1, z; #8 x-2, y, z; #9 x-1, y+1, z.

π - π stacking de los anillos de triazol en el ensamblaje de capas

Distancia centrada en el anillo (N11-N12-N13-C14-C15)···anillo (N21-N22-N23-C24-C25)#10: 3.664 Å

Ángulo diedro del anillo (N11-N12-N13-C14-C15)···anillo (N21-N22-N23-C24-C25)#5: 0.3(5)°

Interacciones cortas del anillo (N11-N12-N13-C14-C15)···anillo(N21-N22-N23-C24-C25)#5 (Å):

3.4975 (0.0116) N11 - C24#10

3.5441 (0.0124) N11 - C25#10

3.5953 (0.0142) N12 - C25#10

3.4820 (0.0117) C14 - N21#10

3.5556 (0.0131) C15 - N21#10

3.6016 (0.0133) C15 - N22#10

Transformaciones de simetría usadas para generar átomos equivalentes: #10 x-1, y-1, z.

Referencias

1. (a) Vintiloiu, A.; Leroux, J. C. *J. Controlled Rel.* **2008**, *125*, 179. (b) Jung, J. H.; Shinkai, S. *Top. Curr. Chem.* **2004**, *248*, 223. (c) Sangeetha, N. M.; Maitra, U. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 821. (d) Nagai, Y.; Unsworth, L. D.; Koutsopoulos, S.; Zhang, S. G. *J. Controlled Release* **2006**, *115*, 18. (e) Ajayaghosh, A.; Praveen, V. K.; Vijayakumar, C. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 109. (f) Banerjee, S.; Das, R. K.; Maitra, U. *J. Mater. Chem.* **2009**, *19*, 6649. (g) Tu, T.; Assenmacher, W.; Peterlik, H.; Weisbarth, R.; Nieger, M.; Dötz, K. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 6368.
2. Para una revisión de LMWGs, véase: (a) Otsuni, E; Kamaras, P.; Weiss, R. G. *Angew. Chem. Int., Ed.* **1996**, *35*, 1324. (b) Terech, P.; Weiss, R. G. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 3133. (c) van Esch, J. H.; Feringa, B. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 2263. (d) Abdallah, D. J.; Weiss, R. G. *Adv. Mater.* **2000**, *12*, 1237. (e) Gronwald, O.; Shinkai, S.; *Chem. Eur. J.* **2001**,

- 7, 4328. (f) Hanabusa, K. *Springer Ser. Mater. Sci.* **2004**, 78, 118. (g) Weiss, R. G.; Terech, P. *Molecular Gels: Materials with Self-Assembled Fibrillar Networks*; Springer: New York, 2006. (h) de Loos, M.; Feringa, B. L.; van Esch, J. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3615. (i) George, M.; Weiss, R. G.; *Acc. Chem. Res.* **2006**, 39, 489 y sus referencias.
3. Huisgen, R.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1963**, 2, 565.
4. (a) Díaz, D. D.; Rajagopal, K.; Strable, E.; Schneider, J.; Finn, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 6056. (b) Díaz, D. D.; Cid, J. J.; Vázquez, P.; Torres, T. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 9261. (c) Crescenzi, V.; Cornelio, L.; Di Meo, C.; Nardecchia, S.; Lamanna, R.; *Biomacromolecules* **2007**, 8, 1844. (d) Tzokova, N.; Fernyhough, C. M.; Topham, P. D.; Sandon, N.; Adams, D. J.; Butler, M. F.; Armes, S. P.; Ryan, A. J. *Langmuir* **2009**, 25, 2479. (e) Park, S. M.; Lee, Y. S.; Kim, B. H. *Chem. Commun.* **2003**, 2912.
5. Organogeles basados en colesterol: (a) Lin, Y. C.; Kachar, B.; Weiss, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 5542. (b) Murata, K.; Aoki, M.; Suzuki, T.; Harada, T.; Kawabata, H.; Komori, T.; Ohseto, F.; Ueda, K.; Shinkai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 6664. (c) Ostuni, E.; Kamaras, P.; Weiss, R. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1996**, 35, 1324. (d) Jung, J. H.; Ono, Y.; Shinkai, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 1862. (e) Jung, J. H.; Kobayashi, H.; Masuda, M.; Shimizu, T.; Shinkai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 8785. (f) Wang, R.; Geiger, C.; Chen, L.; Swanson, B.; Whitten, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2399.
6. Para una revisión de organogeles basados en ácidos biliares, ver: Babu, P.; Sangeetha, N. M.; Maitra, U. *Macromol. Symp.* **2006**, 241, 60.
7. Las estructuras diméricas basadas en estradiol se pueden equiparar a “bolas anfifílicas”, ver: Estroff, L. A.; Hamilton, A. D. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 1201.
8. En el apartado IV.4 “*Parte experimental*” se describe la síntesis de los nuevos compuestos **IV.1-IV.9**.

9. (a) Klawonn, T.; Gansäuer, A.; Winkler, I.; Lauterbach, T.; Franke, D.; Nolte, R. J. M.; Feiters, M. C.; Börner, H.; Hentschel, J.; Dötz, K. H. *Chem. Commun.* **2007**, 1894. (b) Liu, J.; He, P.; Yan, J.; Fang, X.; Peng, J.; Liu, K.; Fang, Y. *Adv. Mater.* **2008**, *20*, 2508.
10. Método de la bola que cae: Takahashi, A.; Sakai, M.; Kato, T. *Polym. J.* **1980**, *12*, 335.
11. Huecos moleculares: PLATON-SQUEEZE, Spek, A. L. *J. Appl. Crystallogr.* **2003**, *36*, 7.
12. Ramasubbu, N.; Parthasarathy, R.; Murray-Rust, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4308.
13. CCDC 786367.
14. El espectro de ATR-IR corrobora la presencia de los enlaces de hidrógeno con los grupos hidroxilo en el estado gel de IV.1a DMSO- d_6 /D₂O (3/1 v/v), después de eliminar el disolvente la muestra presenta una banda a 3426 cm⁻¹.
15. M. W. Haenel, H. Irngartinger, C. Krieger, *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 144.
16. Thomas, J. R.; Liu, X; Hergenrother, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12434.
17. Park, S. Y.; Yoon, J. H.; Hong, C. S.; Souane, R.; Kim, J. S.; Matthews, S. E.; Vicens, J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8212.

CAPÍTULO V

Conclusiones

V. Conclusiones

A continuación se presentan las conclusiones más importantes que pueden extraerse de esta memoria de Tesis:

Síntesis de macrociclos basados en estrona mediante procesos catalizados por cobre

1. En este capítulo se ha desarrollado una metodología sintética para la preparación de pinzas, macrociclos y cajas moleculares basadas en productos naturales.
2. La metodología es modular, y consiste en el empleo de una reacción de ciclación de azidas y alquinos catalizada por Cu, para la formación de pinzas derivadas de estrona funcionalizadas con dos alquinos

terminales. De esta manera también se han sintetizado también compuestos trímeros de cadena abierta.

3. El tratamiento de las pinzas con diferentes diazidas de diferente naturaleza, o bien en las condiciones del acoplamiento oxidativo de alquinos ha conducido a dos familias de macrociclos altamente simétricos derivados de estrona.
4. Se ha obtenido una caja molecular por reacción de un trímero simétrico derivado de estrona con una triazida de naturaleza simétrica.
5. Se ha obtenido una caja molecular derivada de estrona en un proceso de dimerización del correspondiente trímero, en el que se produce un triple acoplamiento oxidativo de los alquinos terminales.
6. La metodología que se ha utilizado constituye una aproximación modular, por lo que el empleo de diferentes azidas y alquinos puede conducir a macrociclos y cajas moleculares muy diversas desde un punto de vista estructural. Por tanto, esta metodología es adecuada para el diseño de estructuras con propiedades físico-químicas definidas.
7. Las pinzas, trímeros y cajas moleculares que se han sintetizado son cavidades quirales enantiómericamente puras, que pueden tener aplicaciones en procesos de discriminación quiral.

Síntesis de macrociclos basados en productos naturales mediante la reacción de Nicholas

1. En este capítulo se describe la síntesis de compuestos macrocíclicos homogéneos derivados de terpenos y esteroides, utilizando una reacción de Nicholas reversible en el cierre de anillo.

2. Se han utilizado dos aproximaciones diferentes. La primera de ellas consiste en el empleo de compuestos bifuncionalizados. A partir de diferentes compuestos monoterpénicos se pueden obtener dioles bis-propargílicos, de una manera sencilla y eficaz. Estos dioles reaccionan, en las condiciones de la reacción de Nicholas con dinucleófilos oxigenados dando lugar a los compuestos macrocíclicos.
3. Hemos demostrado que, en las condiciones utilizadas, la reacción de Nicholas es reversible y por tanto el tamaño de los macrociclos obtenidos depende de sus estabilidades relativas que están directamente relacionadas con las geometría de los bis-alcoholes y de los nucleófilos.
4. En una segunda aproximación, los macrociclos se generan en un proceso de dimerización en el que se produce una doble reacción de Nicholas. En este caso, los monómeros derivados de productos naturales están funcionalizados con un alcohol propargílico y un alcohol bencílico.
5. De esta manera se han sintetizado macrociclos derivados de estrona, (1*R*)-(-)-mirtenal o (*R*)-(-)-carvona y un fragmento aromático. La naturaleza modular de esta aproximación permite, variando los productos naturales y los nucleófilos oxigenados, obtener macrociclos de diferentes tamaños y estructuras.
6. Todos los macrociclos descritos en este apartado son cavidades quirales enantiómericamente puras.

**Estudio de las propiedades gelificantes de los compuestos “click”
basados en derivados de estrona**

1. En este apartado se describe la síntesis de una nueva familia de agentes gelantes de bajo peso molecular basados en estrona, que no tienen precedentes en la literatura.
2. Los compuestos gelantes se obtienen fácilmente utilizando química “click” a partir de materiales de partida comerciales. Estos compuestos son capaces de formar geles de disolventes orgánicos en presencia de agua, incluso en concentraciones tan bajas como 0.04% en peso, por lo que se consideran supergeles.
3. Un estudio sistemático muestra que la capacidad de gelificación de estas moléculas depende fundamentalmente de su simetría y de la naturaleza del espaciador. De tal manera que solamente los dímeros y el tetrámero derivados de estradiol forman geles, no así los compuestos trímeros. Además la estabilidad de los geles aumenta con el carácter aromático del espaciador.
4. Los análisis de ATR-IR y de difracción de RX indican que la interacción direccional de enlaces de hidrógeno, las interacciones de Van der Waals y el apilamiento π pueden ser responsables del proceso de autoensamblaje.
5. Los estudios de microscopía electrónica (SEM, TEM) de los xerogeles revelan la formación de lazos multilaminares dextrógiros.

CAPÍTULO VI

Materiales y métodos

VI.1 Disolventes y reactivos

Todos los disolventes utilizados en las reacciones en atmósfera inerte se secaron y destilaron antes de su uso según las técnicas habituales.¹ La piridina y la trietilamina se destilaron sobre hidruro cálcico. El 1,4-dioxano se reflujo sobre sodio y benzofenona, bajo atmósfera de argón y se destiló antes de su uso. El THF, el DCM, la DMF, el CH₃CN y el tolueno se secaron empleando un sistema de purificación de disolventes PURESOLV (Scharlab).

Los reactivos disponibles comercialmente se emplearon sin tratamiento químico, excepto en aquellos casos en los que se menciona específicamente. La manipulación de los reactivos sensibles al oxígeno o a la humedad se realizó siguiendo técnicas de Schlenk estándar. Las reacciones a 0 °C se

¹ Perrin, D. D.; Amarego, W. L. F.; Perrin, D. R. *Purification of Laboratory Chemicals*, 2ª ed., Pergamon Press: Oxford, 1980.

llevaron a cabo usando un baño de agua/hielo y en las reacciones a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se utilizó un baño de acetona/nieve carbónica.

La purificación de los crudos de reacción se llevó a cabo por cromatografía flash en columna, empleando gel de sílice (Merck 230-400 mesh) como fase estacionaria y como eluyente la mezcla de disolventes indicada en cada caso. Los productos de reacción se detectaron por cromatografía en capa fina (c.c.f.), usando cromatofolios silica-gel (60 F₂₅₄ Merk), por medio de una lámpara de luz ultravioleta ($\lambda = 254\text{ nm}$) utilizando óleum (H₂O:H₂SO₄:AcOH 4:1:20) como mezcla reveladora.

VI.2 Aparatos y equipos

La caracterización de todos los compuestos sintetizados en esta Memoria se ha realizado con los siguientes equipos:

- Los valores de rotación óptica se determinaron en un polarímetro Perkin-Elmer 241C utilizando la luz de longitud de onda correspondiente a la línea D del espectro de emisión del sodio ($\lambda = 259\text{ nm}$); el disolvente empleado y la temperatura de medida se especifican para cada caso. Las concentraciones se expresan en g/100 cm³.
- Los puntos de fusión se han determinado en un aparato Koffler.
- Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) se han registrado a temperatura ambiente, usando el disolvente indicado en cada caso, en los equipos Bruker AVANCE-300, Varian INOVA-300, Varian INOVA-400, Varian MERCURY-400 o Varian SYSTEM-500. Los desplazamientos químicos se expresan en la escala δ (ppm) empleando el CHCl₃/CDCl₃ (¹H, 7.27 ppm y ¹³C, 77.0 ppm) y DMSO/DMSO-*d*₆ (¹H, 2.50 ppm y ¹³C, 39.52 ppm) como disolventes

de referencia. Las muestras de los complejos de cobalto se filtraron a través de Celita 545 inmediatamente antes de registrar su espectro de RMN.

- Los espectros de IR recogidos en este trabajo se han registrado en un espectrómetro Perkin-Elmer 681, como película entre dos placas de NaCl o en forma de pastillas de KBr.

- Los espectros de masas se han registrado en un espectrómetro HP-5989a, mediante ionización por impacto electrónico (IE) a 70 eV. También se empleó el espectrómetro HP LC/MS 1100 para la técnica de ionización por electrospray (ESI). Los experimentos de espectrometría de masas de alta resolución (HRMS) se llevaron a cabo en un espectrómetro Agilent 6500 con un analizador de QTOF, mediante la técnica ESI y mediante la técnica de ionización MALDI en un espectrómetro de masas modelo Ultraflex III TOFTOF, de la casa comercial Bruker.

- Los microanálisis se han realizado con un aparato Carlo Erba EA 1108.

CAPÍTULO VI

Resumen de la Tesis Doctoral

SUMMARY OF THE DOCTORAL THESIS

María Asenjo Esteban

Transition metals for the assembly of complex structures derived from natural products

The work collected in this Doctoral Thesis has been the development of synthetic methodologies based on the use of transition metals for the assembly of complex structures derived from natural products.

We have developed two different methodologies for the efficient synthesis of macrocyclic compounds. The first approach involves the use of two irreversible reactions for the ring closure: the cycloaddition of azides and alkynes, and the oxidative coupling of alkynes, both of them promoted by Cu. Estrone has been chosen as starting natural product. Its conformational rigidity contributed to the success of this approach. Using this methodology we have synthesized, for the first time, two estrone-derived molecular cages. The second approach is based on the use of a reversible Nicholas reaction. In this case, we have studied the influence of the structures of the starting materials in the yield and in the size of the macrocycles. Both approaches are modular and can be used to generate structural diversity. All macrocycles described in this report are enantiomerically pure chiral cavities.

Finally, we have discovered a new family of low-molecular-weight gelators based on estradiol. These compounds gel different organic solvents in presence of water even at concentrations as low as 0.04% wt%.